



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

- der internationalen Anmeldung mit der
- 87 Veröffentlichungsnummer: WO 98/00697 in  
deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 int.Pat.ÜG)
- 21 Deutsches Aktenzeichen: 197 81 837.4
- 86 PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/11245
- 86 PCT-Anmeldetag: 27. 6. 97
- 87 PCT-Veröffentlichungstag: 8. 1. 98
- 43 Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung  
in deutscher Übersetzung: 9. 9. 99

DE 197 81 837 T 1

30 Unionspriorität:

08/670,995	28. 06. 96	US
08/670,994	28. 06. 96	US
08/670,993	28. 06. 96	US
08/670,996	28. 06. 96	US
08/672,653	28. 06. 96	US
08/672,654	28. 06. 96	US

71 Anmelder:

DPC Cirrus Inc., Randolph, N.J., US

74 Vertreter:

Gramm, Lins & Partner, 30173 Hannover

72 Erfinder:

Babson, Arthur L., Chester, N.J., US; Palmieri,  
Thomas, Paramus, N.J., US; Montalbano, Anthony  
P., Shelter Island Heights, N.Y., US; Montalbano,  
Chris P., Huntington, N.Y., US; Montalbano, Greg A.,  
Huntington, N.Y., US; Fleischer, Eric C., Rockville  
Centre, N.Y., US

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Automatischer Immunoassay-Analysator

DE 197 81 837 T 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Aktz.: PCT/US 97/11245  
Anmelder: DPC Cirrus, Inc.

5

Unser Zeichen/Our ref.:  
1675-4 PCT/EP-1

Datum/Date:  
27.11.1998

### Automatischer Immunoassay-Analysator

10

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein einen automatischen Immunoassay-Analysator und insbesondere einen solchen mit hohem Durchsatz, welcher die Untersuchung großer Volumina innerhalb eines großen Bereichs von Analyten in Körperflüssigkeiten erlaubt.

15

Ein Immunoassay ist ein bekanntes Laborverfahren, das verwendet wird, um die Menge eines Analyten in einer Probe, wie z.B. Plasma oder Urin zu bestimmen. Er basiert auf der Wechselwirkung von Antikörpern mit Antigenen, und ein Immunoassay kann wegen des Selektivitätsgrades für den Analyten (entweder Antigen oder Antikörper) zur quantitativen Bestimmung sehr niedriger Konzentrationen an Drogen, Hormonen, Polypeptiden oder anderen in einer zu untersuchenden Probe gefundenen Analyten-Verbindungen verwendet werden. Seit vielen Jahren wurden Immunoassays von Hand von hierfür ausgebildeten Laboranten durchgeführt.

20

25

30

In letzter Zeit haben viele Firmen damit begonnen, automatische Immunoassay-Analysatoren herzustellen. Die Immunoassay-Prozeduren zu automatisieren kann, wegen der großen Anzahl von Schritten, die durchgeführt werden müssen, recht mühsam sein. Nach einem herkömmlichen Programmablauf wird beispielsweise ei-



ne Probe mit einem Reagenz und einem festen Träger, der einen gebundenen Antikörper oder ein gebundenes Antigen trägt, gemischt, die Probe wird inkubiert, so daß das entsprechende Antigen oder der Antikörper in der Probe und ein in dem Reagenz bereitgestelltes markiertes Antigen oder ein markierter Antikörper an das Antigen oder den Antikörper auf dem festen Träger gebunden werden können, dann wird der feste Träger sorgfältig gewaschen und die Markierung (fluoreszierend, radioaktiv, chemilumineszent oder dergleichen) wird mit einem geeigneten Verfahren bestimmt, und schließlich wird der interessierende Analyt (Antigen oder Antikörper) aus der detektierten Markierung quantifiziert.

Die meisten der heutigen automatischen Immunoassay-Analysatoren sind für den "walk away"-Betrieb ausgelegt, bei dem der Laborant oder technische Assistent die Proben enthaltende Probenröhrchen auf ein Karussell lädt und einen Startknopf drückt. Danach mischt der automatische Immunoassay-Analysator die zugehörigen Reagenzien (oft an Bord des Analysators gelagert) mit der Probe, führt die Inkubierungen und Waschvorgänge durch, detektiert die Markierung und berechnet die Menge an dem Analyten in der Probe quantitativ aus dem detektierten Markierungssignal und gespeicherten Kalibrierungskurven. Der gesamte Ablauf steht typischerweise unter Computersteuerung, und in einigen automatischen Immunoassay-Analysatoren wird eine Strichcodierung verwendet, um die in der Untersuchung befindliche Probe zu identifizieren. Die Ergebnisse des Immunoassays werden üblicherweise zur Durchsicht für den Laboranten auf Computerpapier ausgegeben oder sie können aufgezeichnet und in Echtzeit angezeigt werden, wie in US-Patent Nr. 5 316 726 (Babson et al.) beschrieben. Das in US-Patent Nr. 5 316 726 beschriebene Immunoassaygerät verwendet Teströhrchen, die mit den Immunoassay-Perlen bestückt sind, bevor die Röhrchen auf dem Gerät plziert werden.

Ein weiteres automatisches Immunoassaygerät ist in einer von Olympus (Biomedical Products Division), Wendenstraße 14-16, 2 Hamburg 1, Deutschland, veröffentlichten Verkaufsbroschüre beschrieben und beschreibt einen automatischen Enzym-Immunoassay-Analysator mit der Modellnummer "PK310", welcher ein auf-

einanderfolgende Chargen verarbeitendes System ist, das eine Reaktionsscheibe, die U-förmige Reaktionsröhrchen enthält, verwendet. Eine Feststoffperlen-Bevorratungseinheit befindet sich zum Beladen der Teströhrchen auf das Gerät innerhalb des Gerätes und beinhaltet eine Vielzahl von Perlenkassetten, die auf einem Karussell montiert sind. Jede Perlenkassette speichert eine Vielzahl von Perlen aus festem Trägermaterial in Form einer Säule auf einer spiralförmigen Bahn, wobei die Perlen am unteren Ende der spiralförmigen Bahn austreten und in eine offene Aufnahmehalterung gelangen, die außen an die Basis des Perlenpacks angrenzt. Die zugeführten Perlen werden zur Einspeisung in ein U-förmiges Reaktionsrohr von einem mit Vakuum arbeitenden Perlentransportmittel aufgenommen.

Im Hinblick darauf, daß die Krankenhäuser und klinischen Laboratorien monatlich Untersuchungen in großer Anzahl durchführen, z.B. wenigstens 5000 Untersuchungen pro Monat, sind Immunoassay-Systeme zu fordern, die auf LIS-Basis große Volumina an Untersuchungsaufträgen handhaben können und gleichzeitig noch die Fähigkeit besitzen, einzelne Testaufträge und irgendwelche Prioritätsvorgaben direkt von einem Operateur anzunehmen.

Eine Aufgabe dieser Erfindung besteht darin, einen verbesserten automatischen Immunoassay-Analysator zur Verfügung zu stellen.

Weiterhin besteht die Aufgabe der Erfindung darin, ein automatisches Immunoassay-System mit hohem Durchsatz bereitzustellen, das große Testvolumina für einen weiten Bereich von zu analysierenden Substanzen bearbeiten und gleichzeitig aus einem Satz verschiedenster Immunoassays auswählen kann.

Weiterhin besteht die Aufgabe der Erfindung darin, die Kapazität zur Verfügung zu stellen, um einen großen Bereich unterschiedlicher Arten von Immunoassays durchzuführen, indem eine Bevorratung und automatische Kombination zwischen einer großen Vielzahl unterschiedlicher Arten von Reagenzien und Immunoassay-Perlen, die an Bord des Gerätes gelagert sind, innerhalb des Geräts durchgeführt wird.



Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Automatisierungsdesign bereitzustellen, das eine geringere Mitarbeit des Benutzers erlaubt (z.B., daß Tests automatisch durch Computereingabe durchgeführt werden), einschließlich der Fähigkeit, 5 Tests in Auftrag zu geben, durchzuführen und aufgrund vorausgegangener Untersuchungsergebnisse reflexiv Untersuchungen zu wiederholen, jeweils ohne Intervention des Operateurs.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Gerät zur 10 Verfügung zu stellen, das nicht probenröhrchenspezifisch ist; d.h. ein Gerät, das Probenröhrchengrößen innerhalb eines weiten Größenbereiches annehmen kann.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, einen wieder- 15 verwendbaren Probenverdünnungstopf und eine wiederverwendbare Perlenwaschstation bereitzustellen, um erforderliche manuelle Laborarbeiten zu reduzieren und den Abfall durch einmal verwendbare Wegwerf-Mischgefäße zu vermeiden.

20 Gemäß der Erfindung wird ein verbesserter automatischer Immunoassay-Analysator bereitgestellt. Der erfindungsgemäße automatische Immunoassay-Analysator erlaubt das Einladen und das Probenziehen aus den Originalprobenröhrchen, die direkt an Bord des Gerätes eingebracht werden, wobei eine große Vielfalt unterschiedlicher Arten von Tests an einer bestimmten Probe 25 durchgeführt werden können, was erreicht wird durch Maßgabe eines Karussells für Perlenpacks und eines Reagenzienkarussells, die mit einem Computer gesteuert werden können und das automatische Herausnehmen, Auswählen und Kombinieren der verschiedenen Feststoffperlen und Reagenzien mit einer Probe an Bord des 30 Gerätes ermöglichen, um die gewünschte(n) Untersuchung(en) für jede Probe durchzuführen. Der Analysator ist mit einer Computersteuerung ausgestattet, die die Auswahl der Reagenzien und Perlen zur Durchführung einer Vielzahl von Immunoassays an einer Zahl unterschiedlicher Proben, die auf dem Analysator gela- 35 den sind, steuert. Zusätzlich steuert der Computer den Zeitablauf für Inkubation, Mischen, Waschen und Detektionsvorgänge.

Die vorstehende und andere Aufgaben, Aspekte und Vorteile der Erfindung werden besser verständlich aus der nachfolgenden detaillierten Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele der Erfindung unter Bezugnahme auf die Zeichnung, in der:

5

Fig. 1 ein verallgemeinertes Blockdiagramm des automatischen Immunoassay-Analysators ist;

10

Fig. 2A eine Draufsicht in Form eines Diagrammes auf den Durchlaufweg der Proben und Assays durch den automatischen Immunoassay-Analysator ist;

15

Fig. 2B ein Diagramm als eine schematische Teilansicht des Durchlaufwegs für die Proben und Assays durch den automatischen Immunoassay-Analysator ist;

20

Fig. 3 ein Fließbild der Verarbeitungsschritte an den Teströhrchen in dem automatischen Immunoassay-Analysator ist;

25

Fig. 4A eine Querschnittsansicht von der Seite eines auf einem Karussell montierten Ständers mit einem Probenbehälterhalter ist;

30

Fig. 4B eine Teilschnittansicht einer einzelnen Probenbehälterhalter-Hülse der Erfindung, die ein relativ kleines Teströhrchen haltet, von der Seite ist;

Fig. 4C eine Ansicht von oben auf die Probenbehälterhalter-Hülse aus Fig. 4B ist;

35

Fig. 4D eine Teilschnittansicht einer einzelnen Probenbehälterhalter-Hülse nach der Erfindung, die ein relativ großes Teströhrchen haltet, von der Seite ist;

Fig. 4E eine Ansicht von oben auf die Probenbehälterhalter-Hülse nach Fig. 4D ist;

Fig. 4F eine Ansicht von oben auf ein Karussellssegment,

das einen Probenbehälterständer nach der Erfindung trägt, ist;

5 Fig. 5A eine Teilschnittansicht von der Seite eines Reagenzienbehälters nach der Erfindung mit wiederverschließbarer Abdeckung;

Fig. 5B eine Ansicht von oben auf den Reagenzienbehälter mit wiederverschließbarer Abdeckung nach Fig. 5A ist;

10 Fig. 5C eine Ansicht von hinten auf den Reagenzienbehälter und die wiederverschließbare Abdeckung entlang der in Fig. 5B angegebenen Richtung 5-5 ist;

15 Fig. 5D eine Teilansicht von oben auf die Abdeckung nach der Erfindung ist;

20 Fig. 5E eine Teilansicht von der Seite entlang der Richtung 5'-5' aus Fig. 5B des selbstverschließenden waagerechten Arms der Abdeckmittel und des Systems aus Rampenführungsmitteln der vorliegenden Erfindung ist;

25 Fig. 5F eine Teilansicht entlang der Richtung 5"-5" aus Fig. 5B ist und herumgreifende Rampenführungen sowie das horizontale Armsystem für die Abdeckung zeigt;

30 Fig. 5G eine Seitenansicht von außen auf einen Reagenzienbehälter mit wiederverschließbarer Abdeckung nach der Erfindung in verschlossenem Zustand ist;

35 Fig. 5H eine Seitenansicht von außen auf einen Reagenzienbehälter mit einer wiederverschließbaren Abdeckung nach der Erfindung in offenem Zustand ist;

Fig. 6 eine Querschnittsansicht eines Probenverdünnungskammersystems nach der Erfindung ist;

- 1 -  
... ..  
Fig. 7A eine seitliche Querschnittsansicht eines Dispensers nach der Erfindung ist;

5 Fig. 7B eine Querschnittsansicht von oben auf die Feststoffperlenkammer und ihren Kolbenraum aus der Perspektive in Richtung B7-B7, wie in Fig. 7A angegeben, ist;

10 Fig. 7C eine perspektivische Teilansicht des Perlenbahn-Bauteils des Dispensers von Fig. 7A von der Seite ist;

Fig. 7D eine perspektivische Teilansicht von oben auf den Kolben des Dispensers von Fig. 7A;

15 Fig. 7E eine perspektivische Teilansicht auf den Kolben des Dispensers von Figur 7A von der Seite ist;

20 Fig. 7F eine Querschnittsansicht von oben auf die Perlenkammer, die Perlenbahn und eine Vorspannfeder für den Kolben, gesehen in Richtung C7-C7, wie in Fig. 7A angegeben, ist;

25 Fig. 7G eine Querschnittsansicht von der Seite auf einen Dispenser nach der Erfindung, die den Ruhezustand und Ausgabezustand der Vorrichtung zeigt;

30 Fig. 8A eine seitliche Querschnittsansicht eines Rührchenwaschsystems nach der Erfindung in einem auseinandergebauten Zustand mit einem Testrührchen;

Fig. 8B ein vergrößerte Teilquerschnittsansicht des in dem Rührchenwaschsystem aus Fig. 8A verwendeten Testrührchens von der Seite ist;

35 Fig. 8C eine Ansicht von oben auf das Testrührchen aus Fig. 8B ist;

Fig. 8D eine vergrößerte Ansicht des Kreisausschnitts R in Fig. 8B ist;



Fig. 8E eine Querschnittsansicht von der Seite auf ein Röhrchenwaschsystem nach der Erfindung in zusammengesetztem Zustand mit einem Teströhrchen ist;

5

Fig. 8F eine vergrößerte Ansicht auf die Unterseite einer Antriebs-Spannvorrichtung ist, die in einer Hochgeschwindigkeits-Schleuderstation innerhalb einer Röhrchenwaschstation der Erfindung verwendet wird;

10

Fig. 8G eine perspektivische Ansicht von oben auf die Antriebs-Spannvorrichtung aus Fig. 8F ist; und

15

Fig. 8H eine perspektivische Ansicht von oben auf einen Röhrchenhalter ist, der verwendet wird, um den Boden eines Teströhrchens während des Waschens in einer Röhrchenwaschstation gemäß der Erfindung zu halten.

20 Es wird im folgenden Bezug auf die Zeichnung genommen und insbesondere nun auf Fig. 1.

Fig. 1 zeigt ein verallgemeinertes Blockdiagramm des automatischen Immunoassay-Analysators, wobei das Gerät 10, das an anderer Stelle in dieser Beschreibung genauer dargestellt wird und das die Immunoassays an vielerlei Proben durchführt, mit einem Computer 12 über Datenkommunikationsleitungen 14 verbunden ist. Die Datenkommunikationsleitungen 14 werden verwendet, um Informationen vom Instrument 10 zum Computer 12 zu übertragen, wie z.B. Strichcodeinformationen auf Probenröhrchen, Reagenzien-Vorratspackungen und Feststoffperlen-Vorratspackungen an Bord des Gerätes, ebenso wie Photonen-Zähleinheiten, die von einer Photomultiplieröhre gemessen werden. Das Gerät 10 wird vorzugsweise unter Führung eines darin angeordneten Mikroprozessors (nicht gezeigt) betrieben. Betriebsweise und Auslegung des Geräts 10 und des Computers 12 werden in größerem Detail in Verbindung mit den Figuren 2A, B und 3 besprochen. Der Computer 12 ist mit einer Anzeige 16 verbunden, die dem Bediener einen Zustandsreport über alle in Auftrag gegebenen Untersuchungen

und in dem Instrument 10 ablaufenden Vorgänge gibt. Eine Anzeige 16 ist vorgesehen, um Kommandos des Operators und vom Gerät gesammelte Daten anzuzeigen. Dem Operator wird eine Tastatur 18 an die Hand gegeben, die es erlaubt, Patientendaten zu ihren  
5 Testproben und Untersuchungen, die für diese Testproben gewünscht sind, einzugeben oder andere Analysen und Steueraufgaben durchzuführen.

Fig. 2A zeigt die internen Details des Gerätes 10. Die grundsätzliche Auslegung und Funktionsweise jedes Untersystems des  
10 Gerätes ist nachfolgend zusammengefaßt, wobei genauere Beschreibungen einiger der Untersysteme weiter unten angegeben werden.

15 Ein Reaktionsröhrchengeber/Spender 201 ist eine Vorrichtung, die Reaktionsröhrchen 840 (siehe Figuren 8A - C) im Pulk über einen Trichter annimmt, sie ausrichtet und einzeln an die Reaktionsröhrchen-Ladekette 202 ausliefert, z.B. mit Hilfe eines (nicht gezeigten) förderleiterartigen Hebers). Die Reaktions-  
20 röhrchen 840 sind wegwerfbare Dosiereinheiten, die von dem Gerät verwendet werden, um Perlen und Reagenzien während der Prozessierung aufzunehmen. Sie dienen dazu, Proben/Reagenzienmischungen während der Probenvorbereitungsbehandlungen aufzunehmen, wenn erforderlich. Im Grunde werden alle Transport-,  
25 Inkubations-, Trenn- und Signalerzeugungsschritte für alle Untersuchungen in diesen Reaktionsröhrchen ausgeführt. Die Reaktionsröhrchen-Ladekette 202 ist eine Kette mit bogenförmigen horizontal ausgerichteten Armen 202A, die Reaktionsröhrchen 840 aus dem Reaktionsröhrchenspender 201 aufnehmen, diese Röhrchen  
30 840 an umgebördelten Rändern 846, wie in Fig. 8B zu sehen, halten, die integral oben an den Reaktionsröhrchen 840 angeformt sind. Die Kette 202 transportiert die Reaktionsröhrchen 840 zuerst unter einen Rohrauslaß, wo Perlen durch die Schwerkraft herunterfallen, nachdem sie von dem Perlendispenser und -karus-  
35 sel 203 abgegeben wurden.

Das Perlenkarussell 203 trägt eine Vielzahl von Perlenpacks 203a, 203b, 203c usw., von denen jeder eine große Zahl Perlen halten und eine einzelne Perle zur Zeit ausgeben kann. Ein ein-

zelner Perlenpack enthält typischerweise eine einzelne Perlenart, die zur Verwendung mit einer Vielzahl unterschiedlicher Reagenzien geeignet ist. Es kann mehr als ein Pack einer bestimmten Art gleichzeitig auf dem Gerät vorhanden sein. Dies erlaubt die Auswahl zwischen den unterschiedlichen Arten bevor-

5 rateter Perlen. Die Perlen umfassen ein Biomaterial, welches verwendet wird, um Analyten in Lösung zu quantifizieren, und welches auf einem inerten Trägerkörper, wie z. B. einer Glas- oder Plastikperle von etwa 5 bis 7 mm Durchmesser, gebunden

10 oder aufgebracht ist. Das Biomaterial ist im allgemeinen aus Antigenen oder Antikörpern ausgewählt. Für jeden durchgeführten Test wird eine Perle verbraucht, und eine bestimmte Perlensorte kann für eine Anzahl verschiedener Testarten verwendet werden. Vertikal ausgerichtete Strichcodes können an der äußeren Peri-

15 pherie aller Perlenpacks vorgesehen sein, die für das Lesen mit einem für das Perlenkarussell 203 bestimmten CCD-Strichcodeleser zugänglich sind. Das ganze Perlenkarussell ist innerhalb einer entfeuchteten Kammer, die bei einer relative Feuchte von etwa 10% gehalten wird, untergebracht. Nochmals, die Perlen können,

20 eine zur Zeit, von jedem Pack ausgegeben werden. Die Perlen sind daher zunächst von den Reaktionsröhrchen getrennt und nicht vorgelegt; die Perlen werden daher zu den Röhrchen an Bord des Gerätes 10 selektiv zugegeben, und zwar in Abhängigkeit davon, welcher Test für eine Probe angefordert wird. Nach

25 dem eine einzelne Perlenart zu dem Reaktionsröhrchen zugeführt worden ist, rückt die Kette 202 das Reaktionsröhrchen zu einer Position vor, wo es an eine Reaktionsröhrchen-Pipettierstation 204 übergeben wird, wo Reagenz und (verdünnte) Probe mit Hilfe des Reagenzienpipettierers 205 bzw. des Probenpipettierers 206

30 eingeführt werden können, um am Boden des Reaktionsröhrchens 840 mit der zugeteilten Perle zusammengeführt zu werden. Speziell wird das Reaktionsröhrchen mit Hilfe eines umkehrbaren Kolbens in eine Reaktionsröhrchen prozessierende Seitenkette 213b eines Reaktionsröhrchen-Prozessors 213 geschoben, um das Reak-

35 tionsröhrchen an der Reaktionsröhrchen-Pipettierstation 204 zu positionieren.

Ein drehbares Probenkarussell 207 nimmt eine Vielzahl leicht entfernbare Röhrchenständer 208 auf, von denen jeder eine

Vielzahl von Proben- und Verdünnungsmittel-Teströhrchen 208A halten kann. Als Probenverdünnungsmittel kann deionisiertes Wasser oder ein Proteinverdünnungsmittel verwendet werden. An den äußeren Seitenwänden aller Röhrchen können vertikal ausgerichtete Strichcodes vorgesehen sein, die für ein Lesen durch den Strichcodeleser 210 zugänglich sind, wenn das Karussell 207 sich dreht. Die Strichcodes auf den Proberöhrchen 208 werden zum Inventarisieren der Proben und deren Lokalisierung auf dem Probenkarussell 207 vor dem Betrieb des Instruments 10 im automatischen Modus von einem Operateur von Hand so gedreht, daß sie exponiert und für den Strichcodeleser 210 ablesbar sind. Der Strichcodeleser ist ein Strichcodeleser mit Abtastlaser, der Untersuchungsproben- und Verdünnungsmittelstrichcodes auf dem Probenkarussell 207 und Reagenzienstrichcodes auf dem Reagenzienkarussell 209 lesen kann.

Die einzelnen bogenförmigen Probenständer 208 werden so auf die Probenkarussellplattform 207A aufgeladen, daß bewirkt wird, daß die Proberöhrchen 208 so angeordnet sind, daß ihre Strichcodes sich in nicht verdeckter optischer Linie zum Strichcodeleser 210 zeigen. Die Probenröhrchenhalter 208B, z.B. hohle Hülsen mit federnd vorgespannten Röhrchengreifmitteln, besitzen ebenfalls einen Schlitz in ihrer Hülsenwand, um den Strichcode auf dem Probenröhrchen freizugeben. Das Probenkarussell 207 umfaßt einen Zwischenraum 207b, durch den der Strichcodeleser 210 das innerhalb des Probenkarussells 207 angeordnete Reagenzienkarussell 209 abtasten kann.

Der Proben- (und deren Lösungsmittel-)Pipettierer 206 besitzt eine nach unten vorstehende Pipettenspitze (nicht gezeigt), die am Ende eines Pipettenarms positioniert ist, der veranlaßt werden kann sich sowohl vertikal (d.h. senkrecht zur Zeichnungsebene) als auch kreisförmig auf Kreisbögen (d.h. entlang der Papier-ebene) zu bewegen. Das Ausmaß der 2-Achsenübersetzung des Pipettierers 206 wird durch ein Niveauabtastprogramm (nicht gezeigt) eng überwacht, so daß sichergestellt werden kann, daß der Pipettierer genügend in die Probe oder das Lösungsmittel eintaucht, um die richtige Flüssigkeitsmenge einzusaugen, jedoch auch flach genug, um den Betrieb des Pipettie-



ers 206 nicht zu beschädigen oder den Pipettierer 206 mit Flüssigkeit zu verschmutzen, die zum nächsten Röhrchen hinübergetragen werden könnte. Dieser Pipettierer 206 hat einen Bewegungsradius, der es erlaubt, folgendes zu kreuzen und dazwi-

5    schen hin und her zu schwenken:

- (i) Die Probenröhrchen und Verdünnungsmittelröhrchen, wenn sie sich auf der Probenpipettierstation 206b auf dem Probenkarussell 207 befinden, (ii) die Probenverdünnungskammer 211, (iii) die Reaktionsröhrchen Pipettierstation 204, wo Reagenz und (ver-
- 10    dünnte) Probe über den Reagenzienpipettierer 205 bzw. den Probenpipettierer 206 zugegeben werden, und (iv) seine Waschstation 206a, wo Wasser durch das innere der Probenpipette 206 gepumpt werden kann, um das Pipetteninnere auszuwaschen, und wo außerdem Wasser über die äußere Oberfläche der Pipettenspitze
- 15    gespült wird, und zwar nach Durchführung einer oder aller Arbeitsvorgänge (i), (ii) und/oder (iii).

Die Sensoren 206c für die Probenröhrchenanhebung können vorzugsweise angeordnet sein wie in Figur 2A angegeben, und es

20    können photoelektrische Sensoren sein, die verwendet werden, um die Höhe der Probenröhrchen an der Probenpipettierstation 206b zu detektieren. Ebenfalls an der Probenpipettierstation 206b kann wahlweise eine Gerinnungsüberprüfung an der Probe durchgeführt werden, und zwar mit der Probenpipette 206 mit Hilfe ei-

25    nes Druckwandlers und einer analog-zu-digital Signalumwandlung, entsprechend allgemein auf diesem Gebiet bekannten Anordnungen. Wenn die Probe den Gerinnungstest nicht besteht, kann die Probe aussortiert und die zugehörige Untersuchung durch die Computersteuerung abgebrochen werden.

30

Die Probenverdünnungskammer 211 ist eine Vorrichtung, in der ein Mischungsrohr in Drehung versetzt wird, welches schnell bestimmte Mengen an Probe, Verdünnungsmittel und Wasser zu einer homogenen Mischung vermischt. Diese Materialien werden durch

35    den Probenpipettierer 206 in die Kammer hineingegeben, und das Mischen wird durch Bewegung dieser Kammer bewirkt. Das Entfernen überschüssiger Mischung aus der Verdünnungskammer wird andererseits durch Rotieren der Kammer mit hoher Geschwindigkeit bewerkstelligt.

Das Reagenzienkarussell 209 ist ein drehbares Karussell, das eine Vielzahl keilförmiger Reagenzienpacks 209a, 209b, 209c usw.

aufnimmt, von denen jedes eine Vielzahl unterschiedlicher Reagenzien in abgetrennten Kompartments, die in jedem Pack gebildet sind, vorhalten kann. Die immunologischen Reagenzien liegen in flüssiger Form vor und bestehen aus Verbindungen, die bestimmte Analyte erkennen, die an eine der auf den Perlen gebundenen Markierungen gekoppelt sind. In Figur 2A sind 3 Kompart-

mentkeile gezeigt. Diese Packs besitzen selbstverschließende Abdeckungen und außerdem vertikale Strichcodes an der peripheren Außenseite der Reagenzienpacks, die einem Scannen durch den Proben- und Verdünnungsstrichcodeleser 210 durch den Probenkarussellzwischenraum 207b zugänglich sind. Das ganze Reagenzien-

karussell 209 ist innerhalb einer teilweise gekühlten Kammer (nicht gezeigt) untergebracht, die bei etwa 4°C gehalten wird.

Die Kammer umfaßt eine Öffnung in der Seitenwand an der peripheren Außenseite des Reagenzienkarussells 209, z.B. mit einem Fenster ausgefüllt, welche es dem Strichcodeleser 210 erlaubt,

die auf den äußeren peripheren Seiten der Reagenzienkeile präsentierten Strichcodes auszulesen, während der Strichcodelesestrahl durch den Zwischenraum 207b in das Probenkarussell 207 fällt (das während der Inventarisierung des Reagenzienkarussells

angehalten wird) und durch das Fenster an dem Reagenzienkarussel 209. Die Reagenziengehäusekammer besitzt auch ein Abdek-

kung, in der Durchlässe vorgesehen sind, die mit den Öffnungen in darunter liegenden Reagenzienkeilkompartments ausgerichtet werden können, um dem Reagenzienpipettierer 205 durch die Abdeckung der Reagenzienkammer Zugang zu gewähren.

Sowohl das Reagenzienkarussell 209 als auch das Probenkarussell 207 haben jeweils ihren eigenen Drehantrieb, so daß z. B. jedes einzeln gedreht werden kann, während das andere angehalten wird, um eine Bestandsaufnahme von jedem Karussell zu erlauben, oder um Probenröhrchen aufeinanderfolgend entlang des Probenkarussells 207 zur Probenpipettierstation 206b während des automatischen Testmodus vorzurücken, oder um die Reagenzienkeile um das Reagenzienkarussell 209 herum vorzurücken.

Ein Reagenzienpipettierer 205 hat auch eine nach unten vorstehende Pipettenspitze (nicht gezeigt), die am Ende eines Pipettenarms angeordnet ist, der betätigt werden kann und dann sowohl vertikal (senkrecht zur Papierebene) als auch kreisförmig in Bögen (entlang der Papierebene) fortschreitet. Diese Sonde 205 hat Zugang zu dem Reagenzienkarussell 209, einer Reagenzien-sondenwaschstation 205A und der Reaktionsröhrchen-Pipettierstation 204, wo das Reagenz mit der Perle und der Untersuchungsprobe in Reaktionsröhrchen 840 zusammengetan wird.

10

Die Software des Computers 12 steuert den Probenpipettierer 206 und den Reagenzienpipettierer 205, um nacheinanderfolgende Flüssigkeitszugaben in das Reaktionsröhrchen bei Reaktionsröhrchen-Pipettierstation 204 zu koordinieren. Das heißt, wenn angezeigt wird, daß eine Pipette sich über dem Reaktionsröhrchen befindet, das an der Reaktionsröhrchen-Pipettierstation eingeführt ist, wartet die andere Pipette, daß die erste das Reaktionsröhrchen verläßt bevor sie sich über die Öffnung des Reaktionsröhrchens dreht, um ihren Beitrag in das Reaktionsröhrchen abzusetzen.

20

Nachdem an der Reagenzienpipettierstation 204 die richtige Kombination aus Untersuchungsprobe und Reagenz in das Reaktionsröhrchen zu 840 eingeführt wurde, wird das Reaktionsröhrchen 840 einmal indiziert, d.h. um  $90^\circ$  bewegt, wo es von der Reaktionsröhrchenbehandlungs-Hauptkette 213a des Röhrchenprozessors 213 aufgenommen und weiterbewegt wird. Der Reaktionsröhrchenprozessor 213 umfaßt einen Serpentin kanal 213', der eine solche Tiefe besitzt, daß die Ansätze bzw. Bördelränder 846 der Reaktionsröhrchen 840 (z.B. siehe Figur 8B) oben auf dem Kanal aufliegen können, und die Hauptkette 214A ist eine oben nachführende Kette, die über dem Serpentin kanal 213' liegt und diesem folgt. Die Hauptkette 213a hat Umlenkstücke oder Baffles (Projektionen) (nicht gezeigt), die sich nach unten erstrecken und dort mit den Reaktionsröhrchen in Kontakt kommen und diese inkrementell durch den Serpentin kanal 213' vorrücken. Auf diese Weise transportiert der Röhrchenprozessor 213 die Reaktionsröhrchen für die Inkubation des Tubeninhalts entlang eines Serpentinweges und übergibt schließlich die Röhrchen zurück

25

30

35

an eine seitlich geführte Kette 214B, die ebenfalls innerhalb des Gehäuses für den Rührchenprozessor 213 angeordnet ist und die wiederum die Reaktionsrührchen zur Waschstation 214 überführt, oder aber die Reaktionsrührchen zum Anfang des Serpentin-  
5    kanals 213 für die weitere Inkubation zurückführt.

Die Aufenthaltsdauer der Reaktionsrührchen im Rührchenprozessor 213 beträgt für einen einzelnen Durchlauf etwa 30 Minuten, und der Rührchenprozessor 213 ist auf 37°C erwärmt. Die seitlich  
10    geführte Kette 213b in dem Rührchenprozessor 213 ist eine Raupenkette mit bogenförmigen Armen, die die Reaktionsrührchen an integral angeformten Ansätzen oder Rändern am oberen Ende der Reaktionsrührchen tragen, ähnlich wie bei Kette 202.

15    In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel werden eine Vielzahl sich hin und herbewegender Stangen als Reaktionsrührchenschüttler verwendet (nicht gezeigt), die am Boden der Rührchengänge in dem Rührchenprozessor 213 angeordnet sind und die in paralleler Richtung zur Fortbewegungsrichtung der Reaktionsrührchen  
20    im Rührchenprozessor 213 ausgerichtet sind. Diese Schüttelstifte können den unteren Teil der Reaktionsrührchen anstoßen und bewegen dadurch kontinuierlich den Reaktionsrührcheninhalt, um die immunologischen Reaktionen zu fördern.

25    Nach Austritt aus dem Serpentin kanal 213' nimmt die Seitenkette 213b das Reaktionsrührchen am Ende des Serpentin kanals 213' auf und die Hauptkette 213a läuft im Kreis zurück an ihren Ausgangspunkt 90° von der Reaktionsrührchenpipettierstation  
30    204, wie deutlicher in Figur 2B gezeigt, in der Pfeile für die Kettenbewegungsrichtung angegeben sind. Wenn bei einer Probe eine zusätzliche Inkubation erwünscht ist, wird die Kette 213b verwendet, um das Reaktionsrührchen zurück zum Anfang des Serpentin kanals 213' zu zirkulieren. Wenn andererseits das Reaktionsrührchen zum Waschen und zur photometrischen Analyse vor-  
35    gerückt werden muß, werden die Reaktionsrührchen aus dem Rührchenprozessor 213 herausbefördert und von einer Kreislaufkette angenommen und zu einer hochtourig schleudernden Waschstation 214 weiterbewegt. Die Waschstation umfaßt eine gewinkelte, genutete Spannvorrichtung, die von einem Aufnahmegefäß



umgeben ist, und eine Röhrrchenhebevorrichtung (wie in Figuren 8A und 8E gezeigt). Die Reaktionsröhrrchen werden zunächst an diese Spannvorrichtung heraufgehoben und dann mit hoher Geschwindigkeit um ihre Längsachse (vertikal) gedreht, wodurch im Röhrrchen vorhandene Flüssigkeiten die nach außen geneigten Innenwände der Reaktionsröhrrchen unter den Zentrifugalkräften nach oben steigen, um die Flüssigkeiten entlang der mit Nuten versehenen Spannvorrichtung auszustoßen, aber die immunoreaktive Perle darin zu behalten. Die verbrauchten Flüssigkeiten laufen in den Aufnahmebehälter für Abfallflüssigkeiten ab. Das Waschen wird durchgeführt, indem während oder gefolgt von einer Hochgeschwindigkeitszentrifugation ein oder mehrere Male Wasser in das Röhrrchen zugegeben wird.

15 Nach dem Waschen der Perlen in der Waschstation 214 und dem Ausstoß des Flüssigkeitsinhalts des Reaktionsröhrrchens werden die Reaktionsröhrrchen entweder:

(i) aus der Waschstation heraus auf eine Luminometerkette 215A einer Detektionsstation 215 befördert, wo ein Substrat zugegeben und eine Quantifizierung des interessierenden Analyten durchgeführt wird, oder (ii) durch die seitlich geführte Kette 213b an die Reaktionspipettierstation 204 zurückgeführt, wo weiteres Reagenz/Reagenzien zugefügt wird/werden, sofern dies für den Assay notwendig ist, bevor die Inkubations- und Waschschr

20  
25

Die Luminometerkette 215A transportiert die Reaktionsröhrrchen von der Waschstation 214 zu einer Photomultipliierröhre (PMT) 216a an einer Reaktionsröhrrchen-Lesestation 216 der Detektionsstation 215 für das photometrische Auslesen, und dann bewegt die Kette 215A das getestete Röhrrchen und seinen Inhalt zum Abfall. Die Luminometerkette 215A in der Detektionsstation 215 ist eine Seitengliederkette einschließlich unterer pendelnder Schüttelstifte, ähnlich derjenigen, die im Röhrrchenprozessor 213 verwendet wird, und die Detektionsstation 215 umfaßt einen Inkubator und Luminometerheizblöcke zum Erwärmen des Röhrrcheninhalts nach Zugabe des Substrats.

30  
35

Im bevorzugten Ausführungsbeispiel werden Lumineszenztechniken für die Quantifizierung des Analyten verwendet. Die signaler-

zeugende Chemie für die Chemolumineszenztechniken umfaßt eine von zwei Möglichkeiten , von denen jede eine Lichtemission von der Oberfläche der bearbeiteten analytischen Elemente (Perlen) verursacht und hierdurch verschiedene Lichtintensitäten in Zuordnung zu der Konzentration eines zu quantifizierenden untersuchten Analyten erzeugt. Diese zwei verschiedenen Chemien erfordern die folgenden signalerzeugenden Reagenzien, die an Bord des Gerätes 10 gelagert werden: Chemolumineszenz-enzymsubstrat, das in Reservoir 215B gelagert wird, für die erste Chemie und erste und zweite Trägerreagenzien, die in Reservoirs 218A und 218B bevorratet werden, für die zweite Art. In Abhängigkeit von der für eine bestimmte Perle angewendeten Chemie werden daher geeignete Signalreagenzien zu dem Probenröhrchen zugefügt. Beispielsweise können die drei Signalreagenzien so verwendet werden, daß jedes von einer gesonderten, unabhängig gesteuerten Magnetpumpe bei Pumpstation 220 gepumpt wird. Jede Pumpe ist mit einem von drei Zapfen (nicht gezeigt) verbunden, die sich an verschiedenen Stellen über der Luminometerkette 215A befinden.

Bei der ersten Chemolumineszenztechnik wird alkalische Phosphatase als Substrat verwendet. Sofern die Perle den alkalische Phosphatase-Marker verwendet, erhält sie Chemolumineszenzsubstrat an der ersten Luminometerkettenposition, die nächstgelegen zu der Röhrchenwaschstation 214 ist.

Die zweite Untersuchungsart umfaßt die Verwendung von Acridiniumester und die Injektion von Triggerreagenzien zu dem Reaktionsröhrchen an der Lesestation 216 sowie die Durchführung einer unabgeschwächten zahlenmäßigen Bestimmung.

Unter diesen zwei chemischen Möglichkeiten ist es bevorzugt, das spezifische Antigen oder den Antikörper des Assays in dem Reagenz mit alkalischer Phosphatase zu markieren, die ein mit Phosphatester stabilisiertes Dioxetan spaltet. Die Zersetzung des Dioxetans bewirkt eine Photonenemission, die bei der Detektionsstation 215 quantifiziert werden kann und proportional zu der vorhandenen Menge an Analyten ist. Das von dem auf der inerten Trägerperle in dem Reaktionsröhrchen gebundenen mar-

kierten Analyten emittierte Lichtsignal wird gemessen und Menge oder Analyt werden vom Computer 12 durch Referenz zu entsprechenden Standardkurven bestimmt. Dies ist jedoch so zu verstehen, daß andere Detektionsschemata wie z. B. Fluoreszenz- oder radioaktive Ionenimission ebenfalls verwendet werden könnten, und es ist ein jeweils dem Fall entsprechendes Labeling des Reagenzes erforderlich.

Das die gewaschene Perle und die Substratlösung (z. B. Chemolumineszenzsubstrat alkalische Phosphatase) enthaltene Reaktionsröhrchen wird auf der Luminometerkette 215A etwa 5 Minuten bei 37°C inkubiert und zu einer Position vor der Photomultiplier-  
röhre 216a weiterbefördert, wo eine Photonenzählung erfolgt.

Die Photomultiplerröhre (PMT) 216a ist Teil der Reaktionsröhrchen-Lesestation 216, die ebenfalls einen Luminometer-Photoverschluß und ein Abschwächungsrads umfaßt, von der Art, wie in U.S. Pat. 5 316 726 offenbart, dessen Beschreibung hiermit durch Referenznahme einbezogen wird. Die Reaktionsröhrchen-Lesestation 215 verwendet wiederum die PMT 216a für Lichtemissionsmessungen an den Reaktionsröhrchen während diese vorbeilaufen. Ein Verschluß (nicht gezeigt) wird eingesetzt, um eine gegenseitige Beeinflussung zwischen aneinandergrenzenden Röhrchen in der PMT-Station zu verhindern. Diese Verschlußvorrichtung trennt physikalisch das Röhrchen an der PMT 216a von denen, die es umgeben. Ein drehbares Filterrad (Empfindlichkeitsregelung) (nicht gezeigt) ist zwischen der PMT 216a und der Reaktionsröhrchenposition in der Reaktionsröhrchen-Lesestation 216, an der die Photonen gezählt werden, angebracht. Dieses Rad hat drei Stellungen: dunkel (PMT 216a erhält kein Licht), unabgeschwächt (PMT 216a erhält den gesamten Lichtausstoß des Reaktionsröhrchens); und abgeschwächt (ein neutraler Dichtefilter, der für abgeschwächte Counts zwischen der PMT 216a und dem Reaktionsröhrchen positioniert ist). Die Merkmale solcher Shutter und Filterräder sind in U.S. Pat. Nr. 5 316 726 vollständig erklärt. Ein Filterrad kann z.B. drei Bereiche besitzen; einen offenen Bereich zur Durchführung unabgeschwächter Counts; einen oder mehrere Bereich aus neutralen Dichtefiltern zur Durchführung abgeschwächter Counts; und einen lichtundurch-

lässigen Bereich zur Messung von Dunkelcounts und zur Kalibrierung des "Rauschens" in der PMT 216a. Die photometrischen Daten können gesammelt werden, indem die PMT-Dunkelcounts gemessen werden, eine abgeschwächte Zählung durchgeführt wird (bekannt als Precount) und danach bestimmt wird, ob der Precountwert oberhalb oder unterhalb einer vorher bestimmten Ausschlußgrenze liegt, um zu bestimmen, ob eine unabgeschwächte Messung erforderlich sein kann, wenn der Precount unterhalb der Ausschlußgrenze liegt.

10

Die durchschnittlich pro Sekunde gezählten Photonen werden mit Hilfe des Computers 12, der Standardkurven verwendet, die die Photonzähler in mathematische Beziehung zur Konzentration setzen, in die Analytenkonzentration umgewandelt. Die Information über Photonenzahl und Konzentration wird für eine spätere Analyse für jedes Reaktionsröhrchen auf einer Magnetspeichereinheit archiviert. Die Konzentration für das Reaktionsröhrchen wird außerdem an die Anzeige 16 des Computers 12 übermittelt.

15

Eine periodische Kalibrierung mit bekannten Kalibrierungslösungen hält die mathematische Beziehung für ein bestimmtes Instrument 10 und zahlreiche Reagenzien auf dem Laufenden. Die Kalibrierung der Standardkurven kann nach einem Protokoll wie in U.S. Pat. 5 316 726, das durch Referenz hierin mit einbezogen wird, beschrieben, durchgeführt werden.

20

25

Fluidik-Systeme durchziehen das Gerät 10 mit einem System von Pumpen, Ventilen, Rohrleitungen und Reservoirs, die geeignet sind, für den Transfer und die Entsorgung von Flüssigkeiten, wie erforderlich, innerhalb des gesamten Gerätes zu sorgen. Unter anderem umfassen die Pumpen Verdrängungspumpen 217A, 217b, die im Zusammenhang mit den Reagenzien- und Probenpipetten verwendet werden, um zu ermöglichen, daß präzise Mengen an Probe und Reagenz eingesogen und zugeführt werden. Das Substratreservoir 215B lagert das Chemolumineszenzsubstrat, das über Rohrleitungen mit Hilfe der Injektionspumpe 219 an die erste Position der Kette auf der Luminometerkette 215A an Detektionsstation 215 (nicht gezeigt) gepumpt wird. Flüssige Abfälle, die von der Verdünnungskammer 211 in der Waschstation 214 abgezogen werden, werden an Bord des Gerätes 10 gesammelt und in einem Flüssig-

30

35



keitsabfallreservoir in dem Gerät 10 bis zu einer geeigneten Entsorgung gelagert, und das Reaktionsröhrchen und sein Inhalt einschließlich der Perle und ggf. einer Flüssigkeit werden aus der Detektionsstation 215 kommend nach Abschluß der Photonen-  
5 zählung in einem Feststoff-Abfallreservoir an Bord des Gerätes 10 bis zur geeigneten Entsorgung gesammelt. Übrige noch ergänzende Ausrüstungsteile zur Handhabung von Flüssigkeiten, wie z. B. Rohrleitungen usw. sind zugunsten einer vereinfachten Darstellung nicht gezeigt.

10

Die Computersteuerung 12 ermöglicht es dem Operateur, die für die jeweilige Probe gewünschten Tests herauszupicken, und, falls gewünscht, der Probe eine Priorität zu geben, wenn sie z. B. instabil ist. Ein Techniker informiert den Computer 12  
15 über eine Tastatureingabe oder andere Eingabemittel über die relevanten Patienteninformationen und die für jede Probe gewünschten Untersuchungen, bevor die zu untersuchende Probe auf das Probenkarussell 207 gesetzt wird, und die Lokalisierung des Probenröhrchens kann dann auf dem Probenkarussell 207 mit Hilfe  
20 des Probenröhrchen-Strichcodes verfolgt werden. In ähnlicher Weise sind der Inhalt jedes Reagenzienkeils und jedes Perlenpacks im Computer gespeichert, und ihr Standort kann dann über die zugehörigen Karussells durch ihre Strichcodes nachverfolgt werden. Der Computer 12 kann dann das Instrument 10 anweisen,  
25 die richtige Perle und das richtige Reagenz herauszusuchen und sie in ein Reaktionsröhrchen mit einer speziellen zu testenden Probe zu geben. Der Computer 12 ist mit einem System logischer Schaltungen, Verkabelungen, Benutzerein- und -ausgabevorrichtungen und Software ausgestattet, welches Kommandos des Be-  
30 nutzers annimmt und die Ergebnisse diese Kommandos anzeigt. Solche Vorrichtungen, die direkt für den Benutzer zugänglich sind, um den Computer 12 zu handhaben, können einen hochauflösenden Farbmonitor, eine Tastatur, einen Trackball, Floppylaufwerke, CD-ROM-Laufwerke und Lautsprecher umfassen. Der Computer  
35 12 kann ein VDT umfassen, das die Lokalisierung und den Status jeder Probe (z. B. ungetestet/im Test/getestet) intermittierend verfolgt, z. B. etwa alle 18 Sekunden.

Wenn ein Operateur das Instrument 10 für den Gebrauch vorberei-  
tet, lädt er zunächst alle erforderlichen Materialvorräte in  
entsprechende auf dem Gerät befindliche Lagerbereiche ein, ein-  
schließlich der Reaktionsröhrchen, Perlenpacks, Reagenzien-  
5 packs, Flüssigkeitsvorräte einschließlich Wasser, Untersu-  
chungs- und Perlenwaschlösungsmittel sowie Signalreagenzien  
einschließlich Substrat- und Triggerreagenzien. Die Flüssig-  
keits- und Feststoffabfallbehälter sollten kontrolliert werden,  
um zu sehen, ob sie geleert werden müssen. Eine Arbeitsliste  
10 wird entweder manuell erstellt oder heruntergeladen. Die Probe,  
Verdünnungsmittel und etwaige Kontrollröhrchen oder Adjustie-  
rung enthaltende Teströhrchen werden auf die Probenständer ge-  
laden, die auf dem Probenkarussell plaziert werden, und alle  
Röhrchen werden von Hand so gedreht, daß ihre Strichcodes nach  
15 außen zeigen. Proben, die eine bekannte Verdünnung erfordern,  
werden im voraus gekennzeichnet, alle Proben, die einer Handha-  
bung unter STAT-Priorität erfordern, werden identifiziert.

Die Bestandsaufnahme wird automatisch durchgeführt, bei den  
20 Probenröhrchen auf dem Probenständer, den Reagenzienpacks, auf  
dem Reagenzienkarussell und den Perlenpacks auf dem Perlenpack-  
karussell, indem jedes der Karussells an dem jeweiligen Strich-  
codeleser vorbeigedreht wird, um den Inhalt auf jedem der Un-  
tersuchungsproben-, Reagenzien- und Perlenpackkarussells abzu-  
25 fragen, wobei die Information von dem Strichcodeleser zum Com-  
puter 12 gesandt wird, der die Position aller Probenröhrchen  
208A, Reagenzienpacks 209a, 209b, 209c, usw. und Perlenpacks  
203a, 203b, 203c, usw. innerhalb des Gerätes 10 verfolgt. Es  
müssen nicht alle Plätze auf jedem Karussell gefüllt sein, da  
30 der Strichcodeleser einen leeren Platz auf einem der Untersu-  
chungsproben-, Reagenzien- oder Perlenpackkarussells dem Compu-  
ter gegenüber identifiziert und der Computer die leeren Stellen  
verfolgt. Die Positionsinformation kann mit Hilfe eines Achs-  
wellencodierers (nicht gezeigt) abgeleitet und verfolgt werden,  
35 der an dem Motorantrieb angeordnet ist, um die Schritte des Mo-  
tors zu zählen, so daß die Position jedes Probenröhrchens, Rea-  
genzienpacks und Perlenpacks dem Gerät 10 bekannt ist. In Ver-  
bindung damit kann ein (nicht gezeigter) interner optischer  
Sensor, der aus einer Emitter-Detektor-Paarung besteht, in je-

des Karussell eingebaut sein, um jedes Mal, wenn das Gerät angefahren wird, einen metallischen Referenzfixpunkt wiederzufinden und wiederzuerkennen, einen "Flag" an der Vorrichtung, der dafür vorgesehen ist als Ausgangs- oder Referenzpunkt zu dienen, von dem aus die Motorschritte, mit denen man an jede Position gelangen kann, zu zählen. Auf diese Weise können die Motorschritte, die notwendig sind, um ein Probenröhrchen zur Probenpipettierstation zu bewegen, oder ein Reagenz- oder Verdünnungsmittel zur Reagenzienpipettierstation oder ein Perlenpack zur Perlenausgabestation zu bewegen, durch das Gerät 10 gehandhabt werden. Die Proben, Reagenzien oder Perlenpacks können den Erfordernissen entsprechend während des Betriebs des Geräts ersetzt werden.

15 Nach jeder Betriebsunterbrechung des Gerätes wird automatisch nochmals von den verschiedenen Probenständern, Reagenzienpacks und Perlenpackkarussells eine Bestandsaufnahme durchgeführt, bevor die Untersuchung wieder aufgenommen wird. Jedes Mal, wenn z. B. vom Bediener über die Computersteuerung ein Unterbre-

20 chungskommando eingegeben wird oder in dem System ein Siegel aufgebrochen wird, z. B. durch Öffnen des Gehäuses am Reagenzienkarussell oder Perlenkarussell, reinventarisiert das Gerät 10 zuerst, wenn es wieder online gesetzt ist, jedes der Perlenkarussells, Reagenzienkarussells und Probenkarussells mit dem

25 Strichcodeleser, um alle möglicherweise gemachten Änderungen zu erfahren. Auf diese Weise kennt das System den Ort jedes Probenröhrchens oder dessen Abwesenheit (eine leere Stelle auf dem Probenkarussell 207A), und die Reagenzien und Perlenpacks, die auf dem System vorhanden sind, sind ebenfalls bekannt. Dies ermöglicht es dem Computer zu wissen, was und wo auf dem Gerät

30 vorhanden ist, die Probenröhrchen werden dann methodisch aufeinanderfolgend um das Karussell herum getestet, sofern nicht über die Computersteuerung durch den Operateur eine Priorisierung, z. B. für STAT oder instabile Proben angefordert worden

35 ist.

Fig. 3 illustriert die von dem Gerät 10 des automatischen Immunoassay-Analysators durchgeführten Verfahrensgrundschritte. Zunächst, bei Schritt 310, wird die Probe (und etwaige Verdün-

nungsmittelröhrchen) auf die Probenröhrchenhalter-Tabletts geladen, die auf dem Probenkarussell angeordnet werden. Zweitens, bei Schritt 312, wird der Inhalt und die Position jedes der Probenröhrchen, der Reagenzienpacks und der Perlenpacks auf dem Karussell mit Hilfe von Strichcodelesern bestimmt. Bei Schritt 314 wird ein Teil einer Probe aus einem Probenröhrchen entnommen und mit Verdünnungsmittel in der Verdünnungskammer gemischt, um eine homogene Mischung zu ergeben. In Schritt 316 wird dann bei der Reaktionsröhrchen-Pipettierstation die verdünnte Probe mit Reagenz und einer Perle zusammengegeben. Bei Schritt 318 werden die Reaktionsröhrchen, in denen Probe und Reagenz mit einer Perle zusammengegeben worden sind, inkubiert. Die Inkubationszeit wird durch die Größe des Inkubationsprozessors und die Zeit für inkrimittelles Vorrücken in dem Analysator festgelegt. Bei Schritt 320 werden die Reaktionsröhrchen, die die erforderliche Zeitspanne inkubiert worden sind, zu einer Hochgeschwindigkeitswaschstation überführt. Das Waschen wird durch Drehen der Reaktionsröhrchen um ihre Längsachse und durch Pipettieren jeweils von Wasser in die Reaktionsröhrchen bewerkstelligt. Drehen der Röhrchen mit hoher Geschwindigkeit bewirkt, daß die Waschflüssigkeit von dem inerten Träger, der das gebundene Biomaterial trägt, das das markierte gebundene Reagenz trägt, schnell entfernt wird. Nach Abschluß des Waschens in Schritt 320 sind Reaktionsröhrchen und inerte Trägerperle frei von ungebundenem markiertem Reagenz, so daß nur gebundenes markiertes Reagenz detektiert wird. Bei Schritt 322 wird ein Chemolumineszenzsubstrat (z.B. Phosphatester-Dioxetan) zu dem Teströhrchen zugegeben und das Reaktionsröhrchen wird wiederum für kurze Zeit inkubiert. Während der Inkubierung spaltet die alkalische Phosphatase von dem an den inerten Träger gebundenen Reagenz den Phosphatester des chemolumineszenten Substrats. Die Zersetzung des Dioxetans setzt Energie als Photonen frei; die emittierten Lichtphotonen sind proportional zur Menge des vorhandenen Analyten. Nach der Zersetzung des Dioxetans wird die Photonenemission bei Schritt 324 mit einer Photomultiplieröhre (PMT) gezählt. Bei Schritt 326 wird die Information über die Photonencounts zur quantitativen Bestimmung des Analyten an den Computer gesandt.



Hier wurde ein Assay vom Sandwichtyp als Beispiel genommen, das Gerät 10 ist jedoch in seiner Verfahrensführung an verschiedene immunologische Chemien anpassbar, einschließlich der verschiedenen Abläufe für Sandwichassays, kompetitiver Assays oder  
5 Flüssigphasen-Abfangassays. Das System unterstützt viele verschiedene Testarten, wie z.B. für Schilddrüsenfunktion, Sexualhormone, Wachstumshormone, Tumormarker, Infektionskrankheiten, Allergietests, Immunoglobulin und verwandte Proteine und Peptide, Steroide und andere kleine Moleküle, therapeutische Substanzen, Drogen und Vitamine. Das System analysiert Serum,  
10 Plasma- oder Urinproben und bestimmte chemische Kits können auch Cerebrospinalflüssigkeit oder Speichel handhaben.

Die Abwicklung bestimmter vorstellbarer Fehler bei der Durchführung eines Assays auf dem erfindungsgemäßen Gerät ist folgendermaßen. Sofern ein Defizit an erforderlicher Information besteht, wie z.B. unlesbare Strichcodes oder fehlende Informationen darüber, welche Tests durchgeführt werden sollen oder wie sie durchgeführt werden sollen, kann der Analysator so programmiert werden, daß er die Verfügbarkeit aller erforderlichen  
20 Informationen bei jedem Zugang zum Probenkarussell verifiziert. Wenn festgestellt wird, daß irgendeine Information fehlt, kann der Operateur sofort durch akustischen Alarm oder Anzeige auf dem Bildschirm alarmiert werden. Dabei kann der Operateur auch  
25 abwarten bis der Analysator alle Proben an Bord bearbeitet hat bevor weiteres Eingreifen erforderlich ist. Auch könnten probenspezifische Flüssigkeitsprobleme auftreten. Diese Fehler können bei ungenügender Probenmenge oder der Anwesenheit eines Klumpen oder Gerinsels in der Probe auftreten. Das Bedienungspersonal kann sofort von solchen Problemen durch akustischen  
30 oder Bildschirm-Alarm alarmiert werden. Der Analysator wird jedoch mit der Bearbeitung anderer Proben fortfahren, während er auf das Einschreiten des Operateurs wartet. Wenn Probleme am Gerät selbst (hardware) auftreten, z.B. das Versagen von Fluidik-Bauteilen, verstopfte Einlaßfilter usw., kann das Bedienungspersonal sofort sowohl über Bildschirm als auch durch akustischen Alarm benachrichtigt werden. Probenahmeoperationen  
35 sollten bis zum Einschreiten eines Operateurs unterbrochen wer-

den, die Röhrchenhandhabungsschritte können jedoch weiterlaufen.

Genauere Beschreibungen des Proberöhrchenhaltesystems, der Perlenpacks, Reagenzienpacks, der Waschstation und des Verdünnungsaufnahme-Untersystems des Gerätes 10 werden im Anschluß gegeben, um die spezielle Arbeitsweise der Gerätekomponenten weiter zu verdeutlichen.

10 Mit dem erfindungsgemäßen Gerät wird ein verbesserter Probenbehälterständer zur Verfügung gestellt. In Bezug auf Figur 4A gibt es einen Probenbehälter-Ständer 400, der eine Basis oder Trägerplattform 401 und eine aufrecht stehende zylindrische Probenbehälter-Halterungshülse 402 umfaßt, die integral mit der

15 Basis 401 ausgebildet ist. Der Ständer kann eine Vielzahl solcher Halterungshülsen für Probenbehälter umfassen, in Fig. 4A ist zu Veranschaulichungszwecken jedoch nur eine repräsentative Hülse dargestellt. Der Ständer und die zugehörigen Halterungshülsen können aus Plastik im Spritzgußverfahren hergestellt

20 sein. Die Probenbehälter-Halterungshülse 402 ist eine zylindrisch geformte Hölle mit einer Öffnung 418 an ihrem oberen Ende und zudem einem sich vertikal erstreckenden Schlitz (nicht gezeigt) in der Seitenwand 403 der Hülse, wodurch es möglich ist, daß ein Probenbehältnis 404A oder 404B (in Fig. 4A zu Illustrationszwecken überlagert) manuell innerhalb der Hülse 403

25 gedreht werden kann bis ein (nicht gezeigtes) Identifikationsmittel, z.B. ein Strichcode, durch den Schlitz sichtbar und ablesbar ist. Die Probenbehälter-Halterungshülse 402 umfaßt auch eine Vielzahl von Probenbehältergreifern 405 (wobei nur ein repräsentatives Greifmittel in Fig. 4A gezeigt ist um die Darstellung zu vereinfachen), die vorzugsweise in äquidistantem Abstand um den Hülsenumfang angeordnet sind (an anderer Stelle als der Schlitzbereich). Jeder Greifer 405 hat wenigstens einen Nasenvorsprung 406, der durch eine Öffnung 412 in der Seitenwand 403 der Halterungshülse mittels eines federförmigen Mittels 407, das außen an der Hülsenseitenwand 403 angeordnet ist, federnd nach innen gepreßt wird, um hierdurch den Nasenvorsprung 406 gegen den Seitenwandbereich 408 des Probenbehälters 404A oder 404B zu zwingen und den Probenbehälter 404A oder 404B

innerhalb der Hülswand 409 zu zentrieren und den Probenbehälter 404A oder 404B in einer aufrechten Stellung zu halten. Der Nasenvorsprung 406 kann aus einem steifen, einem halbsteifen oder elastomeren Material gefertigt sein, und besteht vorzugsweise aus einem halbstarren elastomeren Material, z.B. Gummi, in das ein Federarm 413 eingebettet ist. Vorzugsweise sind drei oder mehr Greifer 405 in gleichem Abstand um den Umfang der Haltehülse 402 angeordnet. Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind drei Greifer 405 in gleichem Abstand um den Umfang der Hülse 402 angeordnet, wobei jeder Greifer 405 ein Paar vorstehender Reiter oder Nasen 406 besitzt, die vertikal in Reihe ausgerichtet sind und bei denen die Vorsprünge gleichzeitig gegen eine Seitenwand des Probenbehälters gepreßt werden. Da der Probenbehälter gleichzeitig und symmetrisch von allen Seiten durch mehrere solcher Greifer 405 erfaßt wird, während er in die Hülseaufnahme 409 eingeführt wird, wird sichergestellt, daß der Probenbehälter zentriert wird. Auch können Anschläge 410 am Boden 411 der Halterhülse 402 angeordnet sein, um das Zentrieren des Probenbehälters 404A oder 404B um die Mittellängsachse z der Hülse 402 weiter zu vereinfachen. Der Probenbehälterständer 401 kann auf einem drehbaren Karussell an Bord des Immunoassay-Analysators positioniert werden und wird von diesem getragen, so daß die verschiedenen Probencontainer, zentriert gehalten in den Halterhülsen, zu einer Pipettierstation in dem Gerät überführt werden können.

Wir beziehen uns nun auf Fig. 4B, wo eine Einzeldarstellung einer einzelnen Halterungshülse für einen Probenbehälter gemäß der Erfindung gegeben wird, die ein Teströhrchen 408 von relativ geringem Durchmesser haltet. Fig. 4C ist eine Ansicht von oben auf den Hülsehalter nach Fig. 4B und zeigt das Vorhandensein und die Anordnung von 3 Greifern 405, die in gleichem Abstand um den Umfang der Halterungshülse 402 angeordnet sind, um den Probenbehälter 408 gleichzeitig und symmetrisch von verschiedenen Seiten zu greifen. Die mit Bezugszeichen bezeichneten Teile in Figuren 4B und 4C haben die gleiche Bedeutung wie mit Bezug auf Fig. 4A schon beschrieben.

Bezugnehmend auf Fig. 4D ist dies eine Einzeldarstellung einer konkreten Probenbehälter-Halterungshülse nach der Erfindung, die ein Teströhrchen 408 von relativ großem Durchmesser haltet. Fig. 4E ist eine Ansicht von oben auf die Halterungshülse aus Fig. 4D und zeigt die Anwesenheit und Lokalisierung der drei Greifer 405 an, die in gleichem Abstand um den Umfang der Halterungshülse 402 angeordnet sind, um gleichzeitig und symmetrisch den Probenbehälter 408 von verschiedenen Seiten zu ergreifen. Die mit Bezugszeichen bezeichneten Teile in Figuren 4D und 4E haben dieselbe Bedeutung wie vorher mit Bezug auf Fig. 4A schon beschrieben.

In Fig. 4F ist ein bogenförmiges Röhrchenhalterungsgestell oder -tablett 400 von oben gezeigt, das von einem Bereich einer darunterliegenden bogenförmigen Karussellplattform 400' an Bord eines Immunoassay-Gerätes getragen wird. Das Probenkarussell ist 400'. Das Tablett 400 ist ein integrales Objekt, das nach dem Willen des Operators auf so einem Karussell an jeden beliebigen Ort bewegt werden kann, sofern der Platz es zuläßt. Beispielshaft ist hier gezeigt, daß das Tablett 400 in der Lage ist, Röhrchen zu tragen. Wenn mehr als ein Ständer verwendet wird, können die verschiedenen Ständer in ihrem äußeren Profil die gleiche Geometrie haben oder sie können voneinander abweichen und dies ohne Beschränkung. Die Größe der Tabletts und die Zahl der Halterungshülsen, die auf jedem Tablett vorhanden sind, ist außer durch die räumlichen Gegebenheiten auf dem Karussell 400' nicht besonders begrenzt, was die Tablettkonfiguration betrifft, und was das Tablett selbst angeht, durch die Anzahl und Anordnung der Halterungshülsen, die es tragen kann.

Das Probenbehältergestell oder -tablett nach der Erfindung ermöglicht, daß die Probenbehälter so wie sie erhalten werden, einschließlich in nicht einheitlicher Größe erhaltener Probenbehälter, direkt auf einen automatischen Analysator geladen werden können, ohne daß Zeit und Mühe aufgewendet werden müßte, die Größe der Originalprobenbehälter überprüfen oder den Probeninhalt in ein Probenröhrchen vorgeschriebener Größe transferrieren zu müssen. Auch ist der Probenbehälterständer nach der Erfindung in der Lage, die Probenbehälter automatisch für



die Pipettierungsoperationen zu zentrieren, unabhängig von deren Größe innerhalb eines breiten Bereichs von Teströhrchengrößen.

- 5 Um Aliquots einer Probe aus einem in einem Halter des erfindungsgemäßen Ständers gehaltenen Probenbehälter zu entnehmen, kann eine nach unten vorstehende Pipette (nicht gezeigt) am freien Ende eines translatorisch verschiebbaren Pipettierarms angeordnet sein. Zur Durchführung von Pipettiervorgängen muß
- 10 die Pipettenspitze in die Probenröhrchen (und Reagenziencontainer) eingeführt und herausgeführt werden, indem der Pipettierarm vertikal nach unten bzw. danach nach oben bewegt wird. Die Größe der vertikalen Translationsbewegung des Pipettierarms wird von einem Niveauabtastschema (nicht gezeigt) eng überwacht, so daß sichergestellt werden kann, daß der Pipettierer
- 15 in einen Probenbehälter (oder einen Reagenzienbehälter auf einem Reagenzienkarussell) weit genug eintaucht, um die richtige Proben- oder Reagenzienmenge aufzusaugen, jedoch auch flach genug, um die Operation der Pipettierstation nicht zu beschädigen
- 20 oder den Pipettierer mit Probe oder Reagenz zu verderben, daß in das nächste Probenröhrchen mitgeschleppt werden könnte. Es können zwei Präzisionsspritzenpumpen mit der Pipettierstation verbunden sein, wobei vorzugsweise die eine Spritzenpumpe für große Volumina kalibriert ist, die andere dagegen für kleine
- 25 Volumina. Es kann eine Sondenwaschstation vorgesehen sein, die getrennte Waschkammern für ein gleichzeitiges Spülen der Innen- und Außenseite der Pipettenspitze besitzt. Ausgiebiges Spülen des Untersuchungsgeräts bei jedem Pipettierzyklus eliminiert ein Herüberschleppen detektierbarer Mengen der Probe. Die son-
- 30 denwaschstation sollte auch einen Frischwassertank besitzen. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel kann der Pipettierer zur Unterstützung des Transfers von Probe und Reagenz in ein Teströhrchen eine oder mehrere durch Wasser getrennte kleine Luftblasen aufnehmen. Bei der Verwendung des Probenbehälter-
- 35 Ständer-System der Erfindung nimmt der bedienende Techniker von Hand die Verschlüsse ab und lädt die Untersuchungsproben in den Probenbehältern, wie sie erhalten wurden, oder einem anderen Probenbehälter, sofern erwünscht, auf die Hüllsentablets, die auf dem Karussell angeordnet sind. Als beispielhaft und nicht in

beschränkendem Sinne werden die folgenden Typen von Probenbehältern angegeben, die von dem Ständersystem der Erfindung gehalten werden können:

- a) Blutprobenröhrchen, z. B. in den folgenden Größen: 12 x 75 mm; 12 x 100 mm; 13 x 75 mm; 13 x 100 mm; 16 x 75 mm und 16 x 100 mm;
- b) Teströhrchen, z. B. in den folgenden Größen: 12 x 75 mm; 12 x 100 mm; 13 x 75 mm; 13 x 100 mm; 16 x 75 mm und 16 x 100 mm;
- c) Probencups mit röhrchenförmigem Oberteil.

10

Die Gefäße werden von Hand in die Ständer gemäß der Erfindung eingesetzt, die Probenbehälter in einem weiten Größenbereich aufnehmen können. Die Gefäße werden dann von Hand gedreht bis ihre Strichcodes durch die in jedem Ständer vorgesehenen

15 Schlitzte sichtbar sind, und der Ständer wird auf dem Probenkarussell installiert. Jeder Ständer kann bis zu 15 zu untersuchende Proben oder mehr aufnehmen, und eine Mehrzahl von Ständern, z. B. insgesamt bis zu 6 Ständer oder mehr, können auf dem Probenkarussell angeordnet sein, abhängig von der relativen

20 Größe der Ständer und des Karussells. Insgesamt können demnach bei Verwendung des Ständersystems nach der vorliegenden Erfindung bis zu 90 oder sogar mehr Proben gleichzeitig auf dem Analysator anwesend sein. Ein Operateur kann zu jeder Zeit einen Ständer vom Analysator nehmen, um den Vorrat von zu untersuchenden Proben aufzufüllen oder zu ersetzen. Zum Zwecke der Probenverfolgung sollte jede Ständerposition in sowohl durch Personen als auch in Instrumenten lesbarer Form bezeichnet

25 sein, z. B. als Position A, B usw.. Diese Information ist unmittelbar zu erkennen, wenn man auf das Probenständerkarussell sieht, und wird vorzugsweise auch noch graphisch auf einem Computeranzeigeschirm angezeigt. Der Anzeigeschirm kann auch so programmiert werden, daß er andere Details über die Probenbehandlung umfaßt, einschließlich, beispielsweise, welche Ständer oder Tabletts auf dem Gerät vorhanden sind; die Lokalisierung dieser Ständer im Bezug zueinander; die Anordnung von Proben und Verdünnungsmitteln auf diesen Ständern; die Orte von Proben, die bereits behandelt wurden und daher nicht länger benötigt werden; die Orte von Proben, die nicht verwendet werden

30

35

können aufgrund bestimmter Fehlerbedingungen; und der Betriebsstatus (ob Ständer für den Operateur zugänglich sind).

Das Analysegerät kann mit Mitteln ausgerüstet sein, um die zu  
5 untersuchenden Proben entweder automatisch über Strichcode oder  
durch Eingabe des Bedienenden zu identifizieren. Im ersten Fall  
werden die Proben durch eine Zugangsnummer oder eine andere  
singuläre Identifikation identifiziert, die auf ein Etikett im  
Strichcodeformat gedruckt ist. Um die automatische Identifizie-  
10 rung zu ermöglichen, muß der Operateur zunächst dieses Etikett  
entlang einer geraden Achse des Probenröhrchens anbringen und  
das Röhrchen dann in einen Ständer einsetzen, so daß das Eti-  
kett sichtbar ist. Ein auf dem Gerät befindlicher Strichcodele-  
ser kann dann verwendet werden, um die Proben automatisch mit  
15 ihrer Lokalisierung auf einem bestimmten Ständer in Zusammen-  
hang zu bringen. Wenn keine Strichcodes zur Verfügung stehen,  
kann der Operateur die Proben in die Ständer stecken und dann  
die Computersteuerung des Analysators über die zugehörigen Zu-  
ordnungsnummern über Tastatur und/oder Pointereingabe informie-  
20 ren.

Nachdem die Proben in die Probenbehälterständer geladen und  
identifiziert worden sind, sind für den Untersuchungsprozeß die  
folgenden Schritte erforderlich:

25

a) Drehen des Probenkarussells, um die ausgewählte Unter-  
suchungsprobe an der Probenahmeposition zu positionieren

b) Identifizierung der Probenröhrchengröße der Probe

30

c) Positionieren der Probensonde an der Oberfläche der zu  
untersuchenden Probe mittels Niveaudetektion

35

d) Abziehen eines angemessenen Aliquots (z. B. etwa 5 bis  
100 Mikroliter ( $\mu$ l))

e) Detektion von Ausflockungen oder Trübungen aufgrund von  
Partikeln oder Klümpchen in der Probe

f) Detektion anderer Flüssigkeitsprobleme, die den laufenden Test ungültig machen können

5 g) Überführung des Aliquots entweder in ein Reaktionsröhrchen oder eine Probenverdünnungskammer je nach Erfordernis

h) Waschen der Untersuchungssonde als Vorbereitung für die Untersuchung der nächsten Probe.

10

Der Operateur kann die Reihenfolge, in der die Proben behandelt werden, spezifizieren. STAT-Proben werden immer zuerst behandelt, während die verbleibenden Proben in irgendeiner der folgenden Reihenfolgen bearbeitet werden können:

- 15 a) ausgewählt nach Ständer und nach Position innerhalb des Ständers (sofern nichts anderes angegeben);  
b) Bearbeitung vom Benutzer angegebener Prioritätstests zuerst;  
c) nach der Probenzugangsnummer; oder  
d) nach dem Testtyp.

20

Bei einem Arbeitsmodus ist der automatische Analysator, der die Probenbehälterständer benutzt, so programmiert, daß er den Operateur auffordert, einen ersten oder zweiten Default-Röhrchentypus auszuwählen. Im ersten Falle legt die Röhrchenlänge die maximale Tiefe fest, bei der sich die Oberfläche der Probe befinden sollte. Wenn die Flüssigkeitsoberfläche nicht bei oder oberhalb dieses Niveaus gefunden wird, wird die Untersuchung dieser Probe abgebrochen. Dies verhindert die Kontaminierung der Sonde entweder durch Festkörper oder RBC-Trenngel in den Proberöhrchen. Wo der zweite Default-Röhrchentypus gewählt wurde, legt die Sonde bei der Suche nach der Flüssigkeitsoberfläche den ganzen Weg zum Röhrchenboden zurück. Dem Bediener wird die Möglichkeit gegeben, bestimmte einzelne Röhrchen der ersten oder zweiten Möglichkeit zuzuordnen.

35

Es kann auch erwünscht sein, einzelne Proben vor dem Test auf Anforderung des Operateurs automatisch zu verdünnen. Dies wird durch Mischen eines Aliquots der Probe mit Wasser und einer bestimmten Menge eines konzentrierten Verdünnungsmittels in der



hierunter beschriebenen Probenverdünnungskammer bewerkstelligt. Die Verdünnungsmittel können, wenn dies gewünscht wird, in Schraubdeckelröhrchen bereitgestellt werden, die von den im Gerät befindlichen Probenständern angenommen werden.

5

Nach einer anderen Untervariante des erfindungsgemäßen Geräts, wird eine spezielle Reagenzienbehältervorrichtung verwendet, die ein vielfach kompartmentiertes Gefäß mit einem Reagenzien-  
10 inhalt ist, der über selbstverschließende Abdeckmittel zugänglich ist, die nach einem "living hinge"-Prinzip in der Weise arbeiten, daß bei den Abdeckmitteln vorgegeben ist, daß sie sich automatisch selbst verschließen, so daß die Abdeckung die-  
Zugangsöffnungen des vielfach kompartmentierten Gefäßes wieder verschließt, sobald eine Reagenzienextraktionsvorrichtung die  
15 Zugangslöcher der Kompartimentöffnungen des Gefäßes und die in der Abdeckung vorgegebenen Öffnungen freigibt.

Unter Bezugnahme auf Figur 5A ist dort ein Reagenzienbehälter 500 nach der Erfindung mit einem darin angeordneten selbstver-  
20 schließenden Abdeckungsmechanismus 503 gezeigt. Der Behälter 500 selbst besitzt ein Reagenziengefäß 501, das sich aus einer Vielzahl getrennter Reagenzienbevorratungskompartments oder -Kammern zusammensetzt, in diesem Beispiel bezeichnet als die drei Kompartments 501a, 501b und 501c. Diese Kompartments tei-  
25 len eine gemeinsame Deckelfläche 514, die die Kompartimentöffnungen 508A, 508B bzw. 508C umfaßt. Die Öffnungen 508A bis c haben eine Größe, die geeignet ist, das Einführen einer Reagen-  
zienextraktionspipette (nicht gezeigt) in das Kompartiment und das Wiederherausziehen aus dem Kompartiment ohne Behinderung zu  
30 gestatten. Der Reagenzienbehälter kann jede geeignete geometrische Form haben. Der Reagenzienbehälter 500 ist vorzugsweise in einer im Ganzen keilförmigen Form vorgegeben, wie in der Ansicht von oben gemäß Figur 5A gezeigt, was erlaubt, daß eine  
Vielzahl solcher Reagenzien-"Keile" Seite an Seite in einer  
35 tortenartigen Konfiguration auf einem Karussell angeordnet sein können und dadurch eine große Vielfalt von Reagenzienarten für die Immunoassayoperationen zugänglich gemacht werden können. Alternativ können die Reagenzienkompartments in gerader Reihe

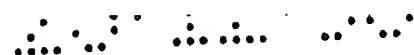
angeordnet sein, um ein kastenförmigen Reagenziencontainer zu ergeben.

Das Reagenziengefäß 501 kann vorbeladen sein, wobei seine Kom-  
partments mit ausgewählten, in den verschiedenen Kompartments  
5 deponierten Reagenzien, befüllt ist. Die Öffnungen können ggf.  
mit einer abziehbaren, klebend beschichteten Metallfolie ver-  
siegelt sein. Die Reagenzienbehälter können auf ein Reagenzien-  
karussell geladen werden, die Versiegelungsfolie entfernt (falls  
10 vorhanden) und dann die Abdeckmittel 503 an das Äußere des Ge-  
fäßes 501 in einer Weise, wie sie nachfolgend noch genauer be-  
schrieben ist, angebracht werden.

Ein wichtige Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht in dem  
15 selbstverschließenden Abdeckmittel 503, das den Reagenzienbe-  
hälter 500 zwischen allen intermittierend erfolgenden Reagenzi-  
enentnahmen aus dem Container wieder verschließt, ohne daß eine  
äußere Kraft angelegt werden müßte, um das Wiederverschließen  
zu bewirken. Das Abdeckmittel 503 besteht aus einem pressge-  
20 formten Plastikteil mit einer federartigen Vorspannung, die  
durch ein bogenförmig gekrümmtes Teil 516 erzeugt wird, das un-  
ter dem Gelenk 507 angeordnet ist und das Abdeckmittel zwingt,  
eine Spannung durch Bewegung des horizontalen Arms 506 entlang  
der x-Richtung gegen den Vorsprung 510 abzubauen, bis die Ver-  
25 schlüsse 509a - c die Öffnungen 508A - c bedecken und das Ab-  
deckmittel 503 (zurück) in eine "geschlossene" Position bewegt  
wird (siehe Fig. 5G).

Wenn eine Kraft von außen auf den Ansatz 510 in x-Richtung auf-  
30 gegeben wird, die ausreicht, um die in der Gegenrichtung wir-  
kende normale Spannkraft zu überwinden, verschiebt sich der Arm  
506 rückwärts in Richtung auf das Gelenk 507 bis die Verschlüs-  
se 509a - c weit genug weggedrückt werden, um die darunterlie-  
genden Kompartmentöffnungen 500a - c horizontal freizugeben.

35 Wie leichter aus Fig. 5D zu erkennen, wechseln die Abdeckungs-  
verschlüsse 509a - c mit den Öffnungen 515A - c ab. In Abhän-  
gigkeit von der Position des Arms 506 können entweder die Ver-  
schlüsse 509a - c oder die Öffnungen 515A - c mit den darunter-  
liegenden Öffnungen 508A - c im Deckel 514 des Reagenzienbehäl-



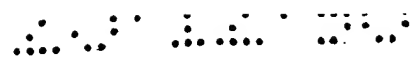
ters ausgerichtet werden. Die Verschlüsse 509a - c haben einen etwas größeren Durchmesser als die Öffnungen 508A - c, so daß die Verschlüsse die Öffnungen bedecken, wenn das Abdeckmittel in seiner Ausgangsstellung ist im Gegensatz zu seiner aktivierten Stellung (die im größeren Detail weiter unten beschrieben wird). Wie am besten aus Fig. 5D zu erkennen, ist ein zweites Gelenk 513 an einer ungefähr auf halbem Weg zwischen der Öffnung 515A und dem Gelenk 507 gelegenen Position angeordnet. Die Gelenke 507 und 513 können während des Ausformens als dünnere Bereiche in dem Abdeckmittel 503 ausgeformt werden. Die Gelenke 507 und 513 erstrecken sich von Seitenkante zu Seitenkante und verlaufen senkrecht zur Hauptlängsrichtung des Abdeckmittels 503. Das erste Gelenk 507 erlaubt es dem Arm 506 vorwärts und rückwärts zu gleiten. Das zweite Gelenk 513 löst die in dem Arm 506 erzeugte Spannung, wenn dieser während der Verschiebung nach hinten gedrückt und von den Rampenführungen 551a, 551b (Fig. 5E) zurückgehalten wird, so daß sich der Arm 506 entlang einer horizontalen Linie rückwärts bewegen kann, ohne daß er sich wesentlich krümmt (siehe Fig. 5H). Beide Gelenke 507 und 513 werden beim Formpressen des Arms als dünnere Plastikbereiche ausgeformt, die Biegungspunkte entlang Arm 511 bzw. 506 bilden. Die Dicke des Gelenks muß jedoch genügend dick belassen werden, um zu verhindern, daß die gepreßte oder ausgedünnte gelenkartige Zone nach einer nur geringen Zahl von Biegungsvorgängen bricht.

Das Abdeckmittel 503 ist ebenfalls an der Seitenwand 512 des Reagenziengefäßes 501 an dessen unterem Ende befestigt. Das Abdeckmittel 503 kann von vorneherein mit dem Reagenziengefäß zusammengesetzt sein oder an Ort und Stelle angebracht werden, wenn es gebraucht wird. Wenn z. B. auf dem Karussell eines Immunoassay-Analysators ein frischer Reagenzienkeil 500 eingesetzt wird, kann die Schutzfolie von der oberen Oberfläche der Öffnungen 508A - c abgezogen werden, um die Öffnungen 500a - c freizugeben, und das Abdeckmittel 503 kann an dem Behälter vor oder nach diesen Schritten angebracht werden.

Ein weiterer Aspekt des Reagenzienbehälter-Versiegelungssystems 503 gemäß dieser Erfindung ist, daß die sich abwechselnden Ver-

- schlüsse 509a - c und Öffnungen 515A - c in dem waagerechten Arm 506 des Abdeckmittels 503 in Translationsrichtung über den darunterliegenden Öffnungen 508A - c des Reagenziengefäß-Kompartments mit Hilfe von Führungsmitteln (die in Fig. 5A aus
- 5 Gründen der Klarheit bezüglich anderer oben diskutierter Merkmale nicht gezeigt sind) ausgerichtet gehalten werden, um eine Seitenbewegung des waagerechten Arms 506 während seiner Bewegung über der Oberseite des Deckels 514 zu begrenzen.
- 10 Wie aus Fig. 5E zu erkennen, sind auf der Oberseite des Deckels 514 Rampenführungen 551a und 551b vorgesehen. Zur Vereinfachung der Darstellung wurden einige Merkmale des Abdeckmittels und des Reagenziengefäßes, die nicht grundlegend sind für das Verständnis dieses Aspekts der Erfindung, aus Fig. 5E weggelassen.
- 15 Die Rampen 551a und 551b und die entsprechenden Abdeckungsvorsprünge 552A und 552B sind relativ zu der waagerecht verlaufenden Fläche P, die sich coplanar mit dem oberen flachen Oberflächenbereich der Deckelfläche 514 erstreckt, in demselben relativ kleinen spitzen Winkel  $\alpha$  geneigt, z.B. von der horizontalen
- 20 len Richtung (d.h. der x-Richtung) mit einem Winkel im Bereich von etwa  $5^\circ$  bis etwa  $15^\circ$ , vorzugsweise ungefähr  $10^\circ$ . Die Richtung der Schräge der Rampenführungen 551a, 551b steigt von dem vorderen Ende F der Deckelfläche 514 zum hinteren Ende RR der Deckelfläche 514 an.
- 25
- Der spitze Winkel  $\alpha$ , der durch die Rampen 551a und 551b (und die Vorsprünge 552A und 552B) gebildet wird, muß groß genug sein, so daß, sobald das Abdeckmittel 503 nach rechts entlang der x-Achse durch eine an Vorsprung 510 angelegte Kraft (in der
- 30 Perspektive von Fig. 5) nach rechts gedrückt wird, die Verschlüsse 509 a - c des Abdeckmittels 503 gleichzeitig die Rampen 551a und 551b hinauf nach oben bewegt werden und den Kontakt mit der Oberfläche der Verschlusöffnungen 500a - c des Deckels 514 verlieren. Auf diese Weise wird die Gleitreibung
- 35 zwischen der Deckelfläche 514 und dem Abdeckmittel 503 vermieden, ohne daß man auf eine lose Verbindung der Abdeckung 503 und des Deckels 514 zurückgreifen müßte. Auf der anderen Seite darf der spitze Winkel  $\alpha$  der Rampen 551a und b nicht zu groß gewählt werden, so daß der Zugang zu den Öffnungen 509a - c des





Deckels 514 schwierig würde, wenn das Abdeckmittel 503 mittels einer Kraft, die an Vorsprung 510 anliegt, nach rechts entlang der x-Richtung gedrückt wird. Das heißt, bei einem immer steileren Winkel für die Rampen 551a und 551b wird das horizontale Profil der Öffnungen 515A - c in der Abdeckung 503 verkleinert.

Das Verhältnis der senkrechten Höhe H der Rampen 551a, 551b im Verhältnis zu dem Zwischenraum T zwischen Arm 506 und Deckel 514 insgesamt, d.h. das Verhältnis  $H/T$  ist etwa 40 bis 50% für den höchsten Punkt jeder Rampe und etwa 5 bis 15% am niedrigsten Ende jeder Rampe. Der Arm 506 wird, wenn er horizontal oberhalb der Deckeloberfläche 514 wegbewegt wird, durch die Rampen 551a, 551b mittels der nach unten gerichteten Vorsprünge 552A, 552B an Arm 505 mechanisch geführt und besitzt Mittel, die mit den Rampen 551a, 551b verbunden sind und dabei eine aneinandergleitende Bewegung entlang einer einzelnen Bewegungsrichtung erlauben. Wie z. B. in Fig. 5F gezeigt, können ineinandergreifende Haken an den Enden der Vorsprünge 552A, 552B und den Rampen 551a und 551b integral angeformt sein, um einen gleitfähigen Zusammenschluß dieser Bauteile zu ermöglichen. Im einzelnen besteht der Vorsprung 552A tatsächlich aus einem Paar von Vorsprüngen 152A und 152B, die an entgegengesetzten Seiten des zugehörigen Verschlusses 509a an Arm 506 angeordnet sind. In ähnlicher Weise besteht die Rampenführung 551a tatsächlich aus einem Paar nach oben stehender Teile 151a und 151b, die sich an jeder Seite der Deckelöffnung 508A vom Deckel 514 aus erstrecken. Der Vorsprung 152B, ebenso wie sein Zwillingsvorsprung 152A endet in einem nach unten vorstehenden Haken 521, der mechanisch mit einem nach oben stehenden Haken oder einer Schiene 511 zusammenwirkt, die an dem Bereich 151b der Rampenführung gebildet ist.

Ein wesentlicher Aspekt der Erfindung besteht daher darin, daß bei Anlegen einer Kraft an Vorsprung 510 in x-Richtung durch eine bedienende Person oder einen elektromechanischen Betätiger die Vorsprünge 552A und 552B die Rampenführungen 551a bzw. 551b hinaufgleiten, wobei Gleitreibung vermieden wird, ohne daß eine lose Verbindung zwischen der Abdeckung 503 und dem Deckel 514 in Kauf genommen werden müßte. Wenn ein Zugang zu den Reagenzi-

en-Kompartments gewünscht ist, wird vorzugsweise der Vorsprung 510 mit einer angemessenen Kraft, um die normale entgegenstehende Spannkraft in dem Abdeckmittel 503 zu überwinden, die durch den Federarm 511 erzeugt wird, waagerecht vorgeschoben bis die Verschlüsse 509a - c an Arm 506 die Kompartmentöffnungen 508A - c freigeben und sich statt dessen die Öffnungen 515A - c über den Kompartmentöffnungen 508A - c eingerichtet haben.

Das untere Ende des Arms 511 des Abdeckmittels 503 kann an der Seitenwand 512 des Reagenziengefäßes mit Hilfe irgendeiner üblichen Maßnahme angebracht sein. Eine Möglichkeit, den Arm 511 des Abdeckmittels 503 an der inneren vertikalen Seitenwand 512 des Reagenzienbehälters 500 anzubringen, wie in Fig. 5C gezeigt, besteht darin, daß die innere vertikale Seitenwand 512 des Reagenziengefäßes 501 eine Hülse 505 besitzen kann, die aus zwei nach oben stehenden Wänden 505A und 505B besteht, die eine Öffnung bilden, die so bemessen ist, daß sie die Zunge 504 des Arms 511 der Abdeckung 503 aufnimmt, und die eine Abdeckplatte 505C hat (siehe Fig. 5A), die integral zusammengeschlossen ist mit den Seitenwänden 505A, 505B und die eine Bewegung des Arms von der Seitenwand 512 weg verhindert. Die Zunge 504 besitzt ein Paar Zinken 504A, 504B, die im Normalzustand nach außen in die y-Richtung vorgespannt sind, die aber durch Betätigung des Bedienenden in y-Richtung einwärts verschoben werden können.

Fig. 5D ist eine Teilansicht ausschließlich des Abdeckmittels 503, wobei die Bezugszeichen der sonstigen Beschreibung hierin entsprechen. Die Zinken 504A und 504B der Zunge 504 des Abdeckmittels werden durch die Öffnungen 513 in die Hülse 505 eingeführt und an den Wänden 505A bzw. 505B aufgrund der nach außen gerichteten federartigen Vorspannung der Zinken 504A und 504B gehalten, um das Abdeckmittel 503 an dem Reagenziengefäß 501 festzumachen. Rippen oder Ränder (nicht gezeigt) können auch an den inneren Seitenwänden 505A und 505B der Hülse 505 angeformt sein, um die Verbindung zwischen der Zunge 504 und der Hülse 505 mechanisch zu verstärken.

Die Reagenzienkeile, d.h. "Reagenzienpacks", der Erfindung stellen gleichzeitig eine relativ große Zahl Assaytypen zur



Verfügung, z. B. bis zu 24 oder mehr, von denen jeder bis zu 3 oder mehr flüssige Reagenzien erfordert, ohne daß die Testkapazität des automatischen chemisch/biochemischen Analysators an Bord verringert würde. Die Reagenzienpacks nach der Erfindung ermöglichen es auch, Reagenzien an Bord z. B. eines Immunoanalysators über relativ ausgedehnte Zeiträume, z. B. einen Monat, ohne nachweisbare Zersetzung zu lagern und zu konservieren. Die Reagenzienpacks nach der Erfindung erlauben es auch, die Reagenzien mittels eines angebrachten Strichcodes positiv zu identifizieren.

Ein hier beschriebenes Drehkarussell nimmt eine Vielzahl keilförmiger Reagenzienpacks auf, wovon jedes Reagenzienpack in der Lage ist, eine Vielzahl verschiedener Reagenzien in seinen verschiedenen Kompartments vorzuhalten. Diese Packs umfassen gerätebetätigte Deckel ebenso wie senkrechte Strichcodes, die für den Proben- und Verdünnungsmittel-Strichcodeleser zugänglich sind. Das ganze Karussell ist in einer Kühlkammer untergebracht, die bei etwa 4°C gehalten wird.

Zur Veranschaulichung, bei einer Immunoassay-Analyse werden die Reagenzien in flüssiger Form zugeführt und werden verwendet, um ein detektierbares Signal zu erzeugen, das proportional oder umgekehrtproportional zur Analyten-Konzentration in einer Probe ist. Während des Verfahrensablaufs werden diese in einzelne Reaktionsröhrchen abgesetzt, die mit einer Perle versehen sind, die auf ihrer Oberfläche mit einem geeigneten Biomaterial überzogen ist, das für den Test an der Probe benötigt wird. Die Reagenzien sind in Wegwerfpacks enthalten, von denen jedes eine Vielzahl, z. B. bis zu 3 oder mehr, verschiedener Reagenzien in getrennten zugehörigen Kompartments trägt. Diese Packs schützen ihren Inhalt vor der Umgebung mit Hilfe ihrer gerätebetätigten Abdeckungen und dadurch, daß sie aus gefärbtem transparenten Material gefertigt sind. Die Packs sind auch aus einem solchen Material, wie z. B. Plastik, hergestellt, das genügend durchscheinend ist, um es dem Operateur zu erlauben, die Flüssigkeitsniveaus darin von außen visuell zu überprüfen.

Eine Vielzahl verschiedener Reagenzienpacks, z. B. bis zu 24 oder mehr, kann gleichzeitig auf dem Analysegerät vorhanden sein, und die bedienende Person kann den Packungsvorrat zu jeder Zeit ersetzen oder ergänzen. Für jeden durchgeführten Test kann eine bestimmte Reagenzmenge aus einem oder aus mehreren Kammern des Reagenzienpacks verbraucht werden. Ein bestimmter Reagenzienpack kann für mehrere verschiedene Testarten verwendet werden, aber eine Zuordnung von Partien von Reagenz/Perle ist für jeden Testtyp, den das Reagenzienpack unterstützt, erforderlich. Ein bestimmter Test muß Reagenzien von einem einzigen Reagenzienpacktyp verwenden. Es kann mehr als ein Pack eines gegebenen Typs gleichzeitig auf dem Analyseinstrument vorrätig sein. Die Reagenzienpacks dienen den folgenden Funktionen:

- a) Um die Reagenzien, die sie enthalten, vor Verdunsten zu schützen;
- b) um die Reagenzien, die sie enthalten, vor Verunreinigung zu schützen;
- c) um die Reagenzien in einer Weise zu verpacken, die für den Zugriff und die Handhabung durch den Operateur zweckmäßig ist;
- d) um die Abgabe der Reagenzien in jedes Reaktionsröhrchen so wie erforderlich zu erleichtern;
- e) um den erforderlichen Raum zur Anbringung der Kennzeichnung zur Verfügung zu stellen;
- f) und um die visuelle Abschätzung des Reagenzieninventars durch den Operateur zu ermöglichen.

Die Reagenzienpacks können mit all den Informationen strich-codemarkiert sein, die benötigt werden, um sie entweder durch ein Analyseinstrument oder den Operateur zu identifizieren.

Das erfindungsgemäße Gerät stellt ebenfalls ein Hochleistungs-Probenverdünnungssystem zur Verfügung. Das erfindungsgemäße

Probenverdünnungssystem umfaßt eine einzigartige Kombination, die einen Verdünnungskammer-Abfallraum, eine Verdünnungskammer-Schleudervorrichtung, die im unteren Bereich des Raums angeordnet ist, und eine wiederverwendbare Verdünnungskammer umfaßt, die 5 entfernbar in der Schleudervorrichtung eingebettet ist und verwendet wird, um flüssige Proben durch eine von der Schleudervorrichtung aufgebrachte Rotationsbewegung zu mischen und zu verdünnen.

10 Fig. 6 zeigt allgemein ein Probenverdünnungssystem 610 gemäß der vorliegenden Erfindung. Die Proben können vor dem Test entweder auf Anforderung des Benutzers oder automatisch verdünnt werden. Dies wird bewerkstelligt durch ein Mischen eines Ali-  
15 quots der Probe und einer bestimmten Menge an Verdünnungsmittel, z. B. einem Proteinverdünnungsmittel oder deionisiertem Wasser, in dem Probenverdünnungssystem 610. Der Verdünnungskammer-Abfallraum 611 ist ein durch die Wände des Raums 620, 621 definierter Einschluß in dem Kammerkörper 615 und einem abnehmbaren Verdünnungskammerdeckel 613. Wie dargestellt, kann der  
20 Abfallraum 611 praktischerweise wenigstens teilweise eingelassen sein in die Oberseite 612 eines Tisches in einer Arbeitsstation, beispielsweise eines Immunoassay-Gerätes. Der abnehmbare Verdünnungskammerdeckel 613 besitzt mittig eine Öffnung 614 für den Pipettenzugang. Konzentrische Ansätze 614' und  
25 614'', die von der Unterseite 613' des Deckels 613 abgehen, helfen dabei, eine Pipette in den Mund 631 der Verdünnungskammer 625 einzuführen bzw. Abfallflüssigkeiten während der Kammerreinigung zu kanalisieren. Der Kammerkörper 615 umfaßt den Rand 617, der einen O-Ring 616 besitzt, der gegen den Rand 618  
30 des Deckels 613 abdichtet.

Der Kammerkörper 615 ist feststehend und bildet die inneren Seitenwände 620 und den Boden 621 mit einem Drainageausgang 636 und einer zentral angeordneten Öffnung 619. Die zentrale Öff-  
35 nung 619 nimmt eine drehbare Verdünnungskammer-Spindel 622 auf. Zwischen dem stationären Kammerkörper 615 und der drehbaren Spindel 622 sind Lager 624 angeordnet. Die Spindel 622 umfaßt eine hohle Hülse 622', die eine so dimensionierte Aufnahme 623 bildet, daß die Verdünnungskammer 625 innerhalb der Spindel 622

eingebettet und reibungsschlüssig eingepaßt ist, so daß die Verdünnungskammer 625 sich bei Rotation mit der Spindel 622 mitbewegt. Die Spindel kann durch den einstellbaren Motor 628 rotierend angetrieben werden, der eine Antriebswelle 629 besitzt, die über eine Kupplung 630 mechanisch mit der Spindel 622 verbunden ist. Vorzugsweise sind auch Teflondichtungen 626 zwischen dem Kammerkörper 615 und der Spindel 622 wie gezeigt angeordnet, um ein wasserdichtes System zu erzeugen, das die Lager 624 und Motor 628/Antrieb 629 gegen den Kontakt mit Flüssigkeiten abdichtet. Die drehbare Spindel 622 kann aus Edelstahl sein oder einem anderen Material, das korrosionsbeständig in Gegenwart von Wasser ist.

Die Verdünnungskammer 625, in der Figur gezeigt als probenröhrchenartige Einsatzanordnung, ist während des Verdünnungs- und Mischbetriebs und einem Reinigungsmodus unter Hochgeschwindigkeitsschleudern in der drehbaren Spindel 622 eingebettet, ist jedoch bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ein gesondert aus dem System entfernbares Bauteil. Wie in der Figur gezeigt, sind die Spindeln 622 und die darin eingebettete Verdünnungskammer 625 in dem Raum 611 in Bezug auf die imaginäre Längsachse 4 zentriert. Die Verdünnungskammer 625 ist vorzugsweise aus einem nicht benetzbaren Material, wie z. B. Polypropylen, damit die Wasserentfernung aus der Kammer 625 erleichtert wird. In alternativer Ausführung kann die Verdünnungskammer 625 integral mit der Spindel 622 ausgebildet sein.

Die Verdünnungskammer 625 umfaßt, wie in Fig. 6 dargestellt, als ein röhrenförmiger Einsatz einen langgestreckten, schräg verlaufenden hohlen zylindrischen Bereich 625' mit einer Öffnung 631 an seinem oberen Ende 632, der in einem geschlossenen unteren Ende 633 ausläuft. Die Neigung oder der Anstellwinkel der inneren Oberfläche 625'' des Verdünnungskammerröhrchens 625 beträgt vorzugsweise etwa  $2^{\circ}$ , so daß die Innenwände 625'' des Röhrchens leicht nach außen von Achse 4 abfallen. Die schräge Neigung erleichtert das Herauskriechen der Abfallflüssigkeiten aus dem Bodenbereich des Röhrchens 625 aufwärts zu der Öffnung 631 während eines Hochgeschwindigkeits-Reinigungsbetriebs. Eine distale Spitze 634 erstreckt sich axial vom untern Röhrchenende



633, wobei die Spitze 634 formschlüssig in die Halterungsaufnahme 624 paßt, die in der Spindel 622 ausgebildet ist und die einen Greifer für die Spindel 622 zum wirksamen Angreifen an der Verdünnungskammer 625 bildet. Das obere Ende 622 der Verdünnungskammer 625 besitzt auch einen integral angeformten Rand 637, der sich radial nach außen in alle Richtungen erstreckt und als ein Spritzschutz dient, der die Spindel 622 und das Motor 628/Antrieb 629-System abdeckt und vor einem Flüssigkeitskontakt während der Ausführung des Reinigungsbetriebs bei dem Verdünnungssystem 610 schützt, der im einzelnen andernorts in dieser Beschreibung beschrieben wird. Die Verdünnungskammer 625 umfaßt auch eine Vielzahl von Rippen oder Stegen 635, die integral an den Innenwänden 625'' der Verdünnungskammer 625 angebracht sind und die nach innen vorstehen und während der Flüssigkeitsmischung und -verdünnung als Agitatoren wirken. Es können z. B. etwa 3 bis 5 gleich beabstandete Rippen 635 verwendet werden. Probe und Verdünnungsmittel können in die Verdünnungskammer 625 bis zu einer solchen Höhe eingefüllt werden, die die Höhe der Rippen 635 übersteigt. Ein Verdünnungskammerrohr 625 mit diesen Merkmalen kann mit Hilfe üblicher Plastikspritzgußtechniken aus einem Plastikmaterial ausgeformt werden.

Der Spindelantrieb kann vorzugsweise zwischen intermittierendem und kontinuierlichem Betrieb eingestellt werden. Der intermittierende Modus ist während des Mischens des Inhalts in der Verdünnungskammer nützlich. Durch intermittierende Energiezufuhr zum Motor 628 in Pulsen wird der flüssige Inhalt des Röhrchens heftig vermischt und dies wird verstärkt durch die Rippen oder Stege, die an den inneren Seitenwänden der Verdünnungskammer angeordnet sind. Der kontinuierliche Hochgeschwindigkeits-schleudermodus wird andererseits verwendet, um den verbleibenden überschüssigen Flüssigkeitsgehalt aus dem Röhrchen zu entfernen nachdem die gemischte Probe abgezogen worden und in ein Probenröhrchen transferriert worden ist, um mit der jeweiligen Probenanalyse zu beginnen. Während der Hochgeschwindigkeitsrotation kriechen in dem Röhrchen verbliebene Flüssigkeiten die Innenwände des Röhrchens hinauf bis sie den Mund des Röhrchens erreichen, von wo aus die Abfallflüssigkeiten aus dem Röhrchen hinaus und gegen die Innenseiten des Verdünnungskammer-

Abfallraums geworfen werden. Die ausgestoßenen Flüssigkeiten laufen mit der Schwerkraft in das untere Bassin des Abfallraums und durch einen Drainageauslaß in den Abfall. Eine weitere Reinigung des Röhrchens kann durch wiederholte Zugabe von Wasser zu dem Röhrchen während oder gefolgt von einem Ausschleudern der Waschflüssigkeiten bewerkstelligt werden.

Vorzugsweise wird ein einstellbarer Schleudermotor 628 verwendet, bei dem eine Präzisionssteuerung bezüglich seiner Motorschwindigkeit und/oder Fähigkeit zu relativ kurzen und augenblicklichen Energiezufuhr-Perioden möglich ist. Um beispielsweise das Mischen und Verdünnen einer Probe in der eingebetteten Verdünnungskammer zu bewerkstelligen, wird der Motor vorzugsweise "gepulst", um eine schnelle Mischung zu erzielen, d.h. der Motor wird für etwa 100 Millisekunden mit Energie versorgt, um die Spindel (und die Verdünnungskammer) in Drehung zu versetzen und dann für etwa 400 Millisekunden nicht mit Energie versorgt, so daß die Spindel sich verlangsamt und aufgrund der Reibung schnell anhält; und danach wird dieser Energiezufuhr/Wegnahme-Zyklus wenigstens mehrere Male wiederholt. Der Verdünnungskammerinhalt wird im allgemeinen auf diese Weise wenigstens 6 bis 8 Mal gepulst, obwohl sich typischerweise 3 bis 4 Pulse als angemessen für das Erzielen einer homogenen Mischung herausgestellt haben. Dieses Vorgehen bewirkt ein sich abwechselndes Beschleunigen/Verlangsamen der Verdünnungskammer 625 in Drehung bei mittleren Umdrehungszahlen, so daß der flüssige Inhalt gut bewegt wird, jedoch noch ohne daß die Flüssigkeiten die Innenwände 625'' der Verdünnungskammer 625 hochkriechen und vorzeitig ausgeworfen und aus der Verdünnungskammer 625 entfernt werden. Die gepulsten (stop-and-go) Röhrchendrehungen mischen zusammen mit der rührerartigen Bewegung der Probenröhrchenrippen oder -stege 635 wirksam die in der Verdünnungskammer 625 enthaltene Probe und das Verdünnungsmittel zu einer homogenen Mischung.

Dann kann eine Probenpipette, die mit dem Verdünnungskammersystem zusammenwirkt aber selbst keinen Teil davon bildet, verwendet werden, um die verdünnte Probe aus der Verdünnungskammer 625 herauszuziehen und einen Teil der verdünnten Probe in ein



(nicht gezeigtes) Reaktionsröhrchen für den Test zu überführen. Wenn die verdünnte Probe abgezogen wurde, wird das Verdünnungskammerröhrchen 625 in kontinuierlicher Drehung bei hoher Geschwindigkeit angetrieben, damit etwa verbliebene Abfallflüssigkeiten die Innenwände 625'' der Verdünnungskammer 625 zu der Öffnung 631 hinaufkriechen, wo sie, wie durch Pfeile angedeutet, aus dem Röhrchen 625 ausgestoßen werden, wobei der Inhalt in dem Verdünnungskammer-Abfallraum 611 eingefangen wird und durch den Drainageauslaß 636 an der Basis 621 des Abfallraums 611 abgeleitet wird. Durch die Öffnung 631 kann Waschwasser in die Verdünnungskammer pipettiert und ausgeschleudert werden, einmal oder mehrere Male nacheinander, um die Verdünnungskammer vor Einführung, Verdünnung und Mischen der nächsten Probe in ihr zu reinigen. Für die meisten Hochgeschwindigkeits-

5  
10  
15  
20

Ausschleudervorgänge bewegt sich die Röhrchendrehgeschwindigkeit zwischen etwa 3000 bis 10000 Upm. Die ausgestoßene Probe, Verdünnungsmittel oder andere Abfallflüssigkeiten laufen mit der Schwerkraft in die unteren Bereiche des Raums 611 und werden für die Entsorgung über Drainageanschluß 631 abgezogen.

Das Probenverdünnungssystem nach dieser Erfindung wird als eine Untereinheit des Immunoanalysators verwendet, der benutzt wird, um eine Immunoanalyse an einer interessierenden Probe durchzuführen. In dem Probenverdünnungssystem kann die Probe mit Verdünnungsmittel oder Wasser verdünnt werden und in dem Verdünnungskammersystem nach dieser Erfindung zu einer homogenen Lösung vermischt werden, und dann kann eine Fraktion der gemischten Probe mit einer Pipette herausgezogen werden und diese kann in einem Reaktionsröhrchen (das bereits die beschichtete Perle enthält) abgesetzt werden, in das ebenfalls ein flüssiges Reagenz gegeben wird. Das Vermischen von Reagenz und verdünnter Probe kann dann mit üblichen Techniken durchgeführt werden, z. B. durch Inkubieren und Bewegen der Mischung, Waschen der Perle, und danach Zufügen eines Substrats (z. B. chemolumineszierend) sowie Inkubieren für die Quantifizierung des Analyten (z. B. durch Messen der Lichtabgabe des Probenröhrchens).

25  
30  
35

Wenn das erfindungsgemäße Verdünnungskammersystem in einem Immunoanalysegerät verwendet wird, ist es möglich, vor der Analy-

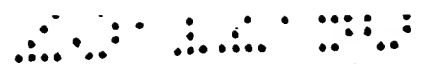
se benutzerdefinierte Verdünnungsfaktoren für die Probe vorzugeben und die Einstellung des Grades der Probenverdünnung in Antwort auf vorausgegangene Ergebnisse einzustellen, wenn Proben Ergebnisse liefern, die die zulässigen Meßgrenzen überschreiten.

Ein weiterer Aspekt des erfindungsgemäßen Gerätes besteht in einer besonderen Perlenspendevorrichtung, die genutzt wird, um eine mit Biomaterial beschichtete Perle direkt in einem Reaktionsröhrchen vorzulegen, wobei die mit Biomaterial beschichtete Perle in einer hermetisch verschlossenen Umgebung gehalten wird, bis sie tatsächlich in ein Reaktionsröhrchen abgegeben wird.

In der Zeichnung, und insbesondere in Fig. 7A, ist ein Perlendispenser 700 nach der Erfindung gezeigt, der verwendet werden kann, damit er jeweils eine Perle zur Zeit für verschiedene Immunoassays abgibt.

Der Dispenser besitzt eine Bahn 703 mit einer helikalen Rampenstruktur, die eine Vielzahl im wesentlichen kugelförmiger Perlen (nicht gezeigt) bevorraten und durch die Wirkung der Schwerkraft an ein unteres Bahnende 710 zuführen kann.

Die Bahn 703 dient als perlentragende Oberfläche und besitzt laterale äußere Seitenbegrenzungen 715, die der Seitenwand 712 der Kammer 715 mit einem kleineren Abstand als der Perlendurchmesser gegenüberstehen, wie in Teilansicht Fig. 7A gezeigt, so daß die innere Oberfläche der Kammerseitenwand 712 die seitliche Bewegung einer Perle auf der unterstützenden Bodenfläche 716 der Bahn 703 begrenzt. Die perlentragende Oberfläche 716 erstreckt sich kontinuierlich zwischen einem oberen Bahnende 709 und dem unteren Bahnende 710. Die Bahn 703 umfaßt eine Vielzahl von Windungen zwischen dem oberen Bahnende 709 und dem unteren Bahnende 710. Die Maßnahme der Windungen dient dem Zweck, den Abstand zwischen dem oberen Bahnende 709 und dem unteren Bahnende 710 zu vergrößern, mit der Wirkung, daß mehr Perlen entlang der Bahn 703 gelagert und bereitgestellt werden können. Die Windungen müssen genügend Höhenfreiraum zwischen



aufeinanderfolgenden Windungen lassen, um einen Reibungskontakt mit den Oberseiten der Perlen zu vermeiden. Auch muß die Bahn 703 eine ausreichende Steigung (Winkel  $\alpha$  in Fig. 7C) in Bezug auf die Horizontalrichtung (y-Richtung) besitzen, damit die  
5 Schwerkraft auf die Perlen wirken und dabei Reibungskräfte überwinden kann, um die Abwärtsbewegung der Perlensäule die Bahn 703 hinunter zum unteren Bahnende 710 zu bewirken.

In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel folgt die Bahn 703 einem ovalen Spiralweg, der sich vom oberen Bahnende 709 zum unteren Bahnende 710 erstreckt und dabei um eine gemeinsame  
10 Längsachse (Z-Achse in Fig. 7C) windet. Der spiralförmige Weg der Bahn kann auch einem schneckenförmigen Weg folgen, obwohl eine ovale Form bevorzugt ist, da sie den von der Bahn eingenommenen Raum in einem bogenförmigen Segment maximiert. Der  
15 Spiralweg hat vorzugsweise eine konstante Periodizität zwischen dem oberen Bahnende 709 und dem unteren Bahnende 710, obwohl dies nicht essentiell ist, da es nur notwendig ist, sicherzustellen, daß ein angemessener Höhenfreiraum für die Perlen zwischen aufeinanderfolgenden Windungen des Spiralwegs zur Verfügung  
20 gestellt ist. Die Bahn 703 ist in einem Winkel  $\alpha$ , vorzugsweise zwischen etwa  $2^\circ$  bis etwa  $6^\circ$  geneigt, weiter vorzugsweise etwa  $4^\circ$  relativ zur Horizontalrichtung (y-Achse). Der ausgewählte Winkel  $\alpha$  ist ein Kompromiß zwischen der Bereitstellung von genügend Freiraum für die Perlen zwischen aufeinanderfolgenden Windungen der Bahn 710 und dem Sicherstellen einer  
25 genügend großen Steigung für die Rollfähigkeit der Perlen die Bahn 710 hinunter. In einem in Figuren 7F und 7A gezeigten Ausführungsbeispiel besitzt der oberste Ring der Bahn 703 einen integral angeformten Deckel 713 mit einer Öffnung 709' und einem rückwärtigen Anschlag 709'', um das Beladen der Perlen von oben zu ermöglichen. Die ovale Form der Bahn kann einen Konvergenzwinkel  $\gamma$  (Fig. 7F) von etwa  $15^\circ$  gegen sein Ende mit schmalerem Radius besitzen. Innerhalb der Bahn 703 bleibt eine Mittelöffnung "c" offen, um den Federarm anzubringen und ein ggf.  
30 gewünschtes Trockenmittel unterzubringen. Die Bahn 703 ist vorzugsweise aus formgepreßtem Plastik, damit die hier offenbarten Strukturmerkmale in einer integralen Struktur erhalten werden können.

Wir kommen zurück auf eine genauere Betrachtung von Fig. 7A, wo ein Gehäuse oder eine Kammer 701 die Bahn 703 beherbergt und hermetisch abschließt und eine Seitenwand 712 aufweist, die die äußeren seitlichen Oberflächen 715 der Bahn 703 umschließt, und einen Deckel 713, z. B. ein starres thermoplastisches Abdeckelement, das mit dem oberen Ende 714 der Kammerseitenwand 712 nach Einsetzen des integralen Bahnteils 703 in die Kammer 701 und Laden der Perlen auf die Bahn ultraschallverschweißt ist. Der Deckel 713 verschließt das obere Ende der Kammer 701 hermetisch. Die Seitenwand kann eine durchgehend oval oder zylindrisch geformte Hülle sein, z. B. aus thermoplastischem Material. Die Kammer 701 umfaßt auch eine Basis 714 mit einem oberen Bereich 714a und einem unteren Bereich 714b, die zusammen einen Kolbenraum 707 festlegen. Die Kammer 701 enthält vorzugsweise ein Trockenmaterial (nicht gezeigt), z. B. innerhalb eines zentralen von der Spiralwand 703 umgebenen offenen Innenraums.

Eine erste Perlenkammer 717 wird durch den oberen Bereich 714a der Kammerbasis 714 definiert, die mit dem unteren Bahnende 710 verbunden ist, und die erste Perlenkammer 717 ist entlang des Kolbenraumes 707 relativ zu einer Perlenausgangsöffnung 708 in dem unteren Basisbereich 714b versetzt. Die Basis 714 besitzt einen Montagerand 725, der entlang des Umfangs des Bodens der Kammer 700 vorsteht. Wie am besten aus Fig. 7B zu erkennen, ist eine Öffnung 710' mit einem Durchmesser, der etwas größer ist als der Perlendurchmesser, im oberen Basisbereich 714a gebildet, wo sich diese Öffnung 710' mit dem Bahnende 710 ausrichtet, wenn die Spiralbahn 703 in die Kammer 701 eingesetzt wird. Die nach oben stehenden Bereiche der Rippen "f" erstrecken sich von dem Basisbereich aus nach oben, um die erste Perlenkammer 717 festzulegen, und bilden einen kurzen Perlenleitkanal zwischen dem Bahnende 703 und der Öffnung 710' durch den oberen Basisbereich 714a. Im oberen Basisbereich 714a ist eine Öffnung 710'' ausgebildet, die geeignet ist, das Eingreifen und die Bewegung des Federstifts 718 auf Öffnung 710' zu und von dieser weg zu ermöglichen. Der obere Basisbereich 714a erhebt sich von dem mittleren Plastik 714', das den Kolbenraum 707 mit der Kammerseitenwand 712 verbindet. Der nach unten vorstehende untere

Basisabschnitt 714b und der obere Basisabschnitt 714 treffen an dem mittleren flachen Plastik 714' zusammen und definieren dadurch die Abteilung des Kolbenraumes 707.

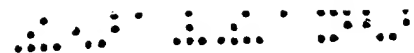
5 In den Kolbenraum 707 ist ein Kolben 702 eingesetzt, um innerhalb des Kolbenraums 707 eine horizontale Hin- und Herbewegung durchzuführen. Wie besser in der seitlichen Teilansicht von Fig. 7E zu erkennen, besteht der Kolben 702 aus einem starren Material, wie z. B. Metall, Holz, Composit oder Hartplastik,  
10 und besitzt an einem Ende einen Kopf 702a und einem Kragenbereich 702f, die sich horizontal innerhalb der größeren Vertiefung 722 in der Kammerbasis 714 bewegen können, und dessen Bewegung nach rechts, wie in Fig. 7A zu erkennen, durch Flansch 719 in der Innenwand des Kolbenraums 710 der Kammerbasis 714  
15 begrenzt wird. Am entgegengesetzten Ende des Kolbens 702 ist ein distaler Hals 702e, so dimensioniert, um in Flansch 723 des Basisabschnitts 714 eingeführt zu werden und sich gleitend in die schmalere Vertiefung 721, die in dem Kammerbasisbereich 714 gebildet ist, einzupassen. Der distale Hals 702e ist mit dem  
20 Bereich 702h über den Kragenbereich 702g verbunden. Die Kragenbereiche 702f und 702g sind mit passenden O-Ringen 705, bzw. 706 versehen. Der Kragenbereich 702f ist ebenso wie der Mittelabschnitt 702c von rechtwinkligem Querschnitt. Bei dem dargestellten Beispiel nimmt daher der O-Ring 705, der auf Kragen  
25 702f paßt, bei der Montage ein im wesentlichen rechtwinkliges Profil an. Der O-Ring 706 besitzt, wenn er auf Kragen 702g angebracht ist, ein rundes Profil.

Im mittleren Abschnitt 702c des Kolbens ist eine Aufnahme 702d  
30 vorgesehen, damit dort ein stiftförmiges freies terminales Ende 718 einer Feder 719, die in größerem Detail an anderer Stelle hierin beschrieben ist, eingreift. Der Mittelabschnitt 702c des Kolbens 702 besitzt auch eine Durchgangsöffnung 702b, die groß genug bemessen ist, um die ungehinderte Bewegung einer einzelnen  
35 Perle 720 (in Phantomlinien in Fig. 7A gezeigt) zu erlauben, damit diese in die Durchgangsöffnung 702b eintreten, dort zeitweilig verbleiben und diese verlassen kann. Aufgrund der Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es verständlich, daß es, für die Bereitstellung mit Biomaterial beschichteter Perlen zu

Reaktionsröhrchen wichtig ist, daß die Durchgangsöffnung 702b eine Größe besitzt, die geeignet ist, eine einzelne Perle aufzunehmen, jedoch nicht mehr, so daß jedes Reaktionsröhrchen eine und nur eine Perle erhält, wenn diese aus dem Dispenser ausgeworfen werden.

Der Kolben 702 ist in Fig. 7A seinem Ruhezustand dargestellt, d.h. im nichtaktivierten Modus, in dem die Perlenausgangsöffnung 708 geschlossen oder von einem festen Teil des Kolbens 702 blockiert ist. Das bedeutet, daß der Kolben 702 eine Durchgangsöffnung 702b besitzt, die eine zweite Perlenkammer 702b festlegt. Diese Durchgangsöffnung 702b liegt normalerweise in Ausrichtung mit der ersten Perlenkammer 717 am unteren Bahnende 710 und mit einem Kolbenbereich 702a, der gleichzeitig die Ausgangsöffnung 708 mit Hilfe einer Vorspannfeder blockiert.

Die Vorspannungsfeder ist in Form der Feder 719 dargestellt, z. B. als ein aus Polypropylen formgepreßtes blattartiges Plastikteil, das an seinem unteren Ende in einem Federfinger 718 endet, der auf den Kolben 702 eine horizontal wirkende Vorspannungskraft (nach rechts in der Perspektive von Fig. 7A) aufbringt. Fig. 7A zeigt das Seitenprofil der blattartigen Feder 719. Die Feder 719 besitzt einen mittleren Bereich "m", der sich im wesentlichen senkrecht durch eine Öffnung in dem abgeschlossenen Mittelbereich der Spiralbahn 703 relativ zu Längsachse des Kolbens 702 von einem oberen Ende 704, das physikalisch mit der Bahn 703 verbunden ist, nach unten bis zum freien Ende 718 erstreckt. Der Federfinger 718 spannt den Kolben 702 normalerweise in der in Fig. 7A gezeigten Position vor, wobei eine horizontale Kraft in Richtung nach rechts gegen Sektion 702e auf den Kolben wirkt. Die Feder 719 ist vorzugsweise ein gesondertes langgestrecktes Plastikstück, z. B. aus formgepreßtem Polypropylen, welches starr ist, jedoch daß sich biegen oder in seine Ausgangsposition zurückspringen wird, wenn es an seinem nicht-fixierten Ende abgebogen wird. Wie in Fig. 7F zu erkennen, schnappt das obere Ende 704 der Feder 719 mechanisch in die Ränder 704' ein, die innerhalb der Bahn 703 am inneren Umfang der Mittelöffnung "c" ausgebildet sind, um das obere Ende 704 der Feder 719 mechanisch an der Bahn 703 festzumachen.



Die Feder 719 wird während des Zusammenbaus der Bahn 703 und der Feder 719 mit der integralen Kammer 701 und der Basis 714 (Gehäuse des Kolbens 702) in der folgenden Weise aktiviert.

Während des Zusammenbaus wird der Kolben 702 in den Kolbenraum 717 eingesetzt. Die Feder 719 schnappt mechanisch am oberen Ende 704 an ihren Platz an der Bahn 703 ein. Dann werden die Bahn 703 und die Feder 719 in den Kolbenraum 707 eingesetzt bis die Fingerlasche 718 in die Nut 702d in dem Kolben 702 gleitet und eine Druckkraft nach rechts auf den Kolben 702 (in der Perspektive von Fig. 7A) ausübt bis die Kolbenschulter 702h an den Rand 723 der Kolbenkammer 707 über den dazwischenliegenden O-Ring 706 anliegt. Wie in Figuren 7A und 7D gezeigt, besitzt die Nut 702d an ihrem oberen rechten Ende eine Auskehlung, um den Eintritt der Fingerlasche 718 in die Nut 702d zu erleichtern.

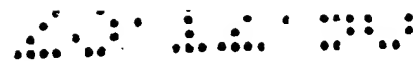
Bei Verwendung des Dispensers der Erfindung, wird die Ausgangsöffnung 708 des Dispensers direkt über einer Zutrittsöffnung eines Reaktionsröhrchens positioniert, dann wird eine äußere Kraft (nicht gezeigt) an das äußere Ende von Abschnitt 702e des Kolbens 702 angelegt, die in ihrer Größe ausreicht, die innere entgegengerichtete Vorspannungskraft der Feder 704 zu überwinden, um den Kolben 702 nach links (in der Ansicht von Fig. 7A) um einen Abstand zu verschieben, der ausreicht, um die Perlenkammer 702B des Kolbens mit der Ausgangsöffnung 708 in Übereinstimmung zu bringen, an welchem Punkt die in der Perlenkammer 702 enthaltene und wartende Perle durch die Schwerkraft aus der Perlenkammer fällt, und zwar durch Ausgangsöffnung 708 in ein Reaktionsröhrchen (oder ein zwischengeschaltete Mittel, wie z. B. ein zum Transport der Perle zu einem Reaktionsröhrchen verwendetes Rohr).

Nachdem die Perle von dem Kolben 702 herunterfällt, wird die äußere Kraft zurückgezogen und die von dem Federende 718, das auf den Anschlagsbereich 702a des Kolbens 702 wirkt, aufgebracht inneren Vorspannungskräfte bewirken, daß der Kolben 702 in seine ursprünglich in Fig. 7A gezeigte Position zurückgezogen wird. Dann, indem das Durchgangsloch 702b sich wieder mit der Perlenkammer 717 am unteren Bahende 710 ausrichtet, fällt die nächste Perle, die in der Perlenkammer 717 gewartet

- hat, durch die Schwerkraft und mit Hilfe des Gewichts der dahinterliegenden Perlensäule in das nun freie Durchgangsloch 702b des Kolbens 702. Während die nächste Perle in die Durchgangsöffnung 702b fällt, bewegt sich nachfolgend eine weitere
- 5 Perle hinunter in Perlenkammer 717 am Bahnende 710 und nimmt dort den Platz ihrer Vorgängerin ein, usw., bei jeder ausgestoßenen Perle bis der Perlenvorrat erschöpft ist, die verbleibenden Perlen als abgelaufen gelten oder dergleichen.
- 10 Um sicherzustellen, daß die Kammer 701 hermetisch verschlossen ist, sind O-Ring 705 und 706 an den Kragenbereichen 702f und 702g des Kolbens 702 eingelassen, die dichtend an die Ränder 724 bzw. 723 des Kolbenraumes 707 des Basisabschnittes 714 anliegen. Der Rand 723 des Kolbenraums 707 ist in einem spitzen
- 15 Winkel von ungefähr  $60^\circ$  von der Senkrechten geneigt. Im Gegensatz dazu ist der Rand 724 des Kolbenraums 707 mit einem relativ spitzeren Winkel von ungefähr  $30^\circ$  von der Vertikalen geneigt. In Folge dessen wird eine Überbewegung des Kolbens 702 in der Weise zugelassen, daß ein "sanfter Stop" an O-Ring 706
- 20 auf der sanfteren Steigung, die durch die Oberfläche des Randes 723 dargestellt wird, erfolgt. Wiederum wird die Rückkehr des Kolbens 702 nach Abschluß einer Perlenzuteilung durch die Vorspannwirkung der Feder 719 bewirkt. In jedem Fall tritt der O-Ring 706 mit Rand 723 in Kontakt bevor O-Ring 705 in Kontakt
- 25 mit Rand 723 kommt, was durch richtige Dimensionierung der einbezogenen Bauteile geschieht, so daß der O-Ring 706 während der Rückkehr des Kolbens 702 nach Austeilung einer Perle und Entfernung der Betätigungskraft auf die Kolbenfläche 702k zusammengedrückt werden kann. Dies erlaubt einen variablen Kompressionsgrad für den O-Ring 706 gegen die Oberfläche des Randes 723
- 30 bis der O-Ring 705 am anderen Ende des Kolbens 702 ein "hartes Anhalten" an der steilen Oberfläche von Rand 724 bewirkt. Diese Anordnung der Ränder 723 und 724 mit den O-Ringen 706 bzw. 705 verhindert, daß zwischen dem Kolbenraum 707 und dem Kolben 702
- 35 Gleitreibung auftritt.

Um mit Hilfe der Feder 719 die normale Vorspannung auf den Kolben 702 aufzubringen, wenn der Kolben 702 sich in der Fig. 7A dargestellten geschlossenen Position befindet, wird die Feder





- 719 (in der Perspektive von Fig. 7A) mit einem Winkel von ungefähr  $3,5^\circ$  von der Vertikalen nach links geneigt. Dieser Winkel wird während des Zusammensetzens der Kammer 700 erzeugt, wobei die Feder 719 an dem oberen Ende 704 mechanisch an der Bahn angebracht wird, während der untere Finger 718 nach unten gedrückt wird, so daß er die geneigte Wandung 702j der Kolben-Nut 702h hinuntergleitet und schließlich in Anschlag mit der rechten vertikalen Wand 702e kommt, die die Kolben-Nut 702d bildet.
- 10 Um eine Perle abzugeben, wird nach links auf das rechts exponierte Ende 702k des distalen Halsstücks 702e des Kolbens eine horizontale Kraft aufgebracht, die entgegengerichtet ist und ausreichend, um die entgegenstehende normale Vorspannungskraft zu überwinden, die in der gebogenen Feder 719 erzeugt wird. Als
- 15 Folge hiervon bewegt sich der Kolben 702 horizontal (nach links in der Perspektive von Fig. 7A), um schließlich die zweite Perlenkammer 702b mit der Ausgangsöffnung 708 auszurichten, an welchem Punkt die in der Kolbenaufnahme 702b gehaltene Perle aus dem Kolben 702 fällt und die Kammer 700 durch Ausgangsöffnung 708 verläßt.
- 20

Um den Bewegungsbereich der Feder 719 während eines solchen Abgabevorgangs zu zeigen, in Fig. 7G, hat die Feder 719 hier einen anfänglichen Winkel  $\beta_1$  von etwa  $3,5^\circ$  zur Vertikalen in ihrer Ruheposition 719a und ist mit ihrem oberen Ende 704 befestigt an der Bahn 703 bevor die Ausgabe einer Perle eingeleitet wird. Wenn der Kolben 702 für die Ausgabe einer Perle betätigt wird, wird der Kolben 702 (in der Perspektive von Fig. 7G) nach links um eine Strecke verschoben, so daß die Feder 719 bei Position 719b in einem Winkel  $\beta_2$  von etwa  $9^\circ$  zur Vertikalen gebogen wird, an welchem Punkt die Aufnahme 702b mit der Ausgangsöffnung 708 ausgerichtet ist und die Perle herausfallen kann. Sobald die betätigende Kraft von der rechten Stirnfläche 702k des Kolbens 702 gelöst wurde, läßt die der Plastikfeder 719 innewohnende Biegung sie automatisch in ihren Anfangswinkel  $\beta_1$  von ungefähr  $3,5^\circ$  zur Vertikalen als ihre Ruheposition 719a zurückkehren.

25

30

35

Der Perlendispenser dieser Erfindung kann daher die folgenden Funktionen erfüllen:

- 5 a) die darin enthaltenen Perlen vor Beschädigungen durch die Umgebung schützen;
- b) die Perlen auf eine Weise verpacken, die für den Zugriff durch den Operateur und die Handhabung günstig ist;
- 10 c) die Zuteilung einer einzelnen Perle in jedes Reaktionsröhrchen, wie benötigt, erleichtern;
- d) den notwendigen Raum für die Identifikation und die Produktbeschriftung zur Verfügung stellen; und
- 15 e) die visuelle Abschätzung des Perleninventars durch den Operateur ermöglichen.

Um die Fähigkeit zu schaffen, daß eine große Vielfalt verschiedener Typen von Immunoassays an Bord eines gemeinsamen Immunoassay-Analysators durchgeführt werden, wird der Perlendispenser dieser Erfindung tatsächlich in Kombination mit einer Mehrzahl gleicher Perlendispenser verwendet, die zur Abgabe von Perlen benutzt werden, eine zur Zeit, an einen gemeinsamen Ort für verschiedenartige Immuno-assays, an dem sie zu den Reaktionsröhrchen zugegeben werden. Dabei besitzt jede der Dispenservorrichtungen die hier beschriebene Struktur und jeder gegebene Dispenser ist mit Perlen beladen, die alle die gleiche Biomaterialbeschichtung tragen, unter der Maßgabe, daß wenigstens einer oder mehrere der Perlendispenser einen anderen Typ Biomaterial als Beschichtung auf seinen Perlen vorrätig hält im Vergleich mit den übrigen Dispensern der Gruppe.

Das drehbare Perlenkarussell 203, z. B. eine drehbare Plattform, wird verwendet, um eine große Zahl Perlendispenser nach der Erfindung aufzunehmen, z. B. bis zu etwa 24 oder mehr, wobei jeder Dispenser in der Lage ist, eine große Zahl an Perlen zu halten. Beispielsweise sind die Perlendispenser der vorliegenden Erfindung typischerweise mit etwa 200 Perlen beladen. Das

ganze Karussell ist vorzugsweise innerhalb einer entfeuchteten Kammer untergebracht, die bei etwa 10% relativer Feuchte gehalten wird.

- 5 Die Perlenkarussellplattform, die die Perlendispenser trägt, kann um 360° gedreht werden, um eine Bewegung jedes beliebigen Dispensers durch ein Identifizierungs- und Auswahlmittel bis zu einer Perlenladestation zu ermöglichen, wo das Karussell die Bahn einer Reaktionsröhrchen-Beladekette überstreicht und
- 10 kreuzt (in Draufsicht).

- Wie oben schon erläutert, ist es nützlich und praktisch Mittel zum Identifizieren von jedem einzelnen der Vielzahl von Dispensern zur Verfügung zu stellen, z. B. durch einen lesbaren
- 15 Strichcode, der mit jedem Dispenser verbunden ist, wobei das System weiterhin Auswahlmittel zum Identifizieren und Auswählen aus einer Vielzahl von Dispensern heraus umfaßt, die z. B. einen Strichcodeleser enthalten. Zum Beispiel können vertikal ausgerichtete Strichcodes an jedem Perlendispenser angebracht
- 20 sein, die es für einen dafür vorgesehenen CCD-Strichcodeleser zugänglich machen. Das System umfaßt auch elektromechanisch aktivierbare Mittel zum Verschieben des Kolbens eines ausgewählten Dispensers, wenn dieser an der Perlenladestation über einem Reaktionsröhrchen angeordnet ist, um dadurch eine Perle aus der
- 25 genannten Ausgangsöffnung in die Zugangsöffnung des Reaktionsröhrchens fallenzulassen.

- In Verbindung damit sind außerdem Mittel vorgesehen, die ein Reaktionsröhrchen und seinen zu analysierenden Inhalt identifizieren und das Reaktionsröhrchen in Beziehung setzen zu dem zu-
- 30 gehörigen Dispenser, der ein bestimmtes Biomaterial an die Oberfläche der Perlen gebunden enthält. Ein solches System kann ein Rohrtransportmittel umfassen, welches in der Lage ist, das identifizierbare Reaktionsröhrchen zu einer Perlenladestation
- 35 zu bewegen, die das identifizierte Probenröhrchen mit einem zugehörigen Dispenser in Verbindung bringt, der ein bestimmtes Biomaterial an die Oberfläche der Perlen gebunden besitzt, wie dies erforderlich ist, um den gewünschten Assay für die interessierende Probe durchzuführen, und das danach dem Reaktions-

röhrchen zugegeben wird. Sobald die zusammengehörigen Dispenser und Reaktionsröhrchen an der Perlenladestation ausgerichtet sind, wird von dem zugehörigen Perlendispenser eine Perle in das Reaktionsröhrchen abgegeben, und dann wird das Reaktions-  
5 röhrchen mit der Perle aus der Perlenladestation herausgeführt zu weiteren Stationen, um den Immunoassay selbst durchzuführen (z. B. Probensubstanz und Reagenzienzugabe, Inkubation, Waschen, Quantifizierung usw.), und das nächste Reaktionsröhrchen wird an die Perlenladestation gebracht, und der Arbeitsschritt  
10 wird für alle zu analysierenden Reaktionsröhrchen wiederholt.

Bei einem bevorzugten Modus für die Verwendung des Perlendis- pensersystems der Erfindung initialisiert der Computer 12 eine interne Datenbank, wenn der Analysator 10 einen Perlendispenser  
15 einer bestimmten Testart und Seriennummer zum ersten Mal an- trifft, um die anfängliche Perlenanzahl in diesem speziellen Perlendispenser festzustellen. Danach wird jedes Mal, wenn eine Perle von dem Perlendispenser ausgegeben wird, dieser interne Zähler dekrementiert. Immer wenn ein neuer Durchlauf initiiert  
20 wird, verifiziert der Computer 12, daß genügend frische (unver- brauchte) Perlen für jeden geforderten Test an Bord verfügbar sind. Falls nicht, wird das Bedienungspersonal angewiesen, über VDT-Display oder akustische Warnung oder dergleichen, einen weiteren geeigneten Perlendispenser zuzufügen, bevor das Gerät  
25 10 unbeaufsichtigt verlassen wird.

Wenn ferner auf das Perlenkarussell 203 zugegriffen wird, sollte der Analysator vorzugsweise unterstützende Software besitzen, die die Verfügbarkeit aller erforderlichen Informationen veri-  
30 fiziert. Wenn etwas fehlt, z. B. der Strichcode unleserlich ist oder eine Information darüber fehlt, welche Tests oder wie die- se Tests durchgeführt werden sollen, wird der Operateur sofort alarmiert. So kann der Analysator beispielsweise programmiert sein damit fortzufahren, alle Proben an Bord zu bearbeiten, be-  
35 vor eine weitere Bedienung erforderlich wird. Was mögliche testspezifische Probleme angeht, wird, falls keine Perlen aus- gegeben werden, ein zusätzlicher Versuch unternommen, dies zu erreichen. Wenn zwei Perlen ausgegeben werden, wird der Perlen- zähler des Perlendispeners um zwei herabgesetzt, ein neues

Probenröhrchen gezogen und es wird ein weiterer Versuch gestartet eine Perle auszugeben. Wenn der zweite Versuch fehlschlägt, wird das Bedienungspersonal sowohl über Bildschirm als auch akustischen Alarm sofort über das Problem unterrichtet. Inzwischen kann der Analysator so programmiert sein, daß er damit fortfährt, andere Testarten durchzuführen, während er auf das Eingreifen des Operateurs wartet. Was mögliche Hardware-Probleme angeht, z. B. Versagen von Perlenkarussellbauteilen, Staus, übermäßige Feuchtigkeit in der Kammer usw., wird das Bedienungspersonal über solche Probleme sofort sowohl auf dem Schirm als auch durch akustischen Alarm alarmiert. Bis der Operateur einschreitet, werden die Probenbearbeitungsschritte angehalten, die Röhrchenhandhabungsschritte können jedoch so programmiert werden, daß sie fortlaufen.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung ist ein verbessertes Röhrchenwaschsystem 214 (Fig. 2A) mit einer Hochgeschwindigkeits-Schleuderstation ausgestattet, die eine darin untergebrachten Spannvorrichtung besitzt und von einer Abfallkammer umgeben ist, wobei die Abfallkammer als Aufnahme zum Sammeln und Abführen der aus einem Röhrchen ausgeschleuderten Waschwasserflüssigkeit dient.

Im folgenden wird wieder Bezug auf die Zeichnungen genommen und insbesondere auf Fig. 8A. Dort ist allgemein ein Röhrchenwaschsystem 810 gezeigt, das mit einer Hochgeschwindigkeitsschleuderstation 820 mit einer gewinkelten, mit Nuten versehenen Spannvorrichtung 822 ausgestattet ist und das untergebracht ist in sowie umgeben von einer Abfallkammer 823. Weitere Einzelheiten der Ausbildung der Spannvorrichtung 822 werden im angemessenen Umfang weiter unten entwickelt. In Fig. 8A ist die Hochgeschwindigkeits-Schleuderstation 820 in einer bezüglich des Röhrchens 840 nicht zusammengesetzten Stellung gezeigt. Im zusammengebauten Zustand, wie in Fig. 8E gezeigt, dient die Abfallkammer 823 als eine Aufnahme zum Sammeln und Ableiten der aus einem Röhrchen 840 ausgeschleuderten Waschwasserflüssigkeit. Die Abfallkammer 823 ist eine Aushöhlung, die durch eine obere Oberfläche 824, Seitenwände 825 und eine bogenförmig geformte Bodenfläche 826 definiert ist, wobei sich die Bodenflä-

che in der Nähe des Mittelpunkts nach innen und oben wölbt und dadurch eine Öffnung 828 festlegt, die durch die nach oben gerichteten Vorsprünge 821 begrenzt ist. Die Öffnung 828 hat eine so gewählte Größe, daß das Einsetzen des Röhrchens 840 möglich ist. Der Anschluß bzw. der Auslaß 827 steht mit einem unteren Ende der Kammer 823 in Verbindung und bildet ein Mittel zum Abführen von Waschwasser und anderen Flüssigkeiten, die während der Zentrifugation vom Röhrchen 840 ausgeworfen und in der Abfallkammer 823 eingefangen wurden. Da die Bodenfläche 826 sich nach oben krümmende Ansätze 821 besitzt, trifft Waschflüssigkeit, die während des Schleuderns aus einem Röhrchen ausgestoßen wird, auf die Kammerwände 824 und 825 und läuft dann durch die Schwerkraft aus dem Auslaß 827 ab, ohne daß sie die Ränder 821 an der Bodenfläche der Kammer 823 hochsteigen und übersteigen kann. Die Waschflüssigkeit wird daher nicht durch den kleinen Zwischenraum, der zwischen dem Röhrchen 840 und den dicht gegenüberstehenden aber nicht in Kontakt stehenden inneren Oberflächen 821a der Ansätze 821 gebildet wird, überlaufen. Die durch die Kammeransätze 821 festgelegte Öffnung 828 ist so bemessen, daß ein kleiner ringförmiger Zwischenraum "G", von z. B. etwa 12/1000 inch Abstand, zwischen den inneren Oberflächen der Projektionen 821 und dem durchgehenden Tubenrand 846 besteht.

Wie besser aus Fig. 8G zu erkennen, ist die Spannvorrichtung 822 vorzugsweise ein Kegelzahnrad mit einem durch eine äußere Oberfläche 822b seines Körpers definierten im wesentlichen halbkugelförmigen Bereich, der in einen aufgerichteten Stiel 822d und eine mit Nuten versehene Bodenfläche 822c übergeht.

Wie am besten aus Fig. 8F zu erkennen, besitzt das Kegelzahnrad 822 alternierende Nuten oder Einkerbungen 822a und Zähne 822e, die um den ganzen Umfang der Bodenfläche 822c angeordnet sind. Wie aus Fig. 8G zu erkennen, verläuft die Reihe voneinander beabstandeter Zähne 822e und dazwischenliegender Nuten 822a im Winkel aufwärts zu dem halbkugelförmigen Bereich 822b, in einem Winkel, der vorzugsweise etwa 45° beträgt. Die Spannvorrichtung 822 besitzt auch eine zentrale Durchgangsöffnung "c", die es erlaubt, eine Pipette durch die Spannvorrichtung zu führen, und die geeignet ist, diese aufzunehmen. Die Spannvorrichtung 822

ist ebenfalls aus einem starren Material, wie z. B. Metall, gebildet. Die Spannvorrichtung 822 ist zum Drehen in die Welle 829 eingesetzt, und die Spannvorrichtung 822 erstreckt sich durch die obere Oberfläche 824 und befindet sich damit innerhalb der Abfallkammer 823. Die Antriebswelle 829 ist mit einem O-Ring 830 abgedichtet, und es sind Lager 832 zwischen der Antriebswelle 829 und dem Trägergestell angeordnet. Die Antriebswelle 829 wird mit einem (nicht gezeigten) Drehmotor angetrieben und dreht sich um die Achse z-z.

10

Eine Pipette 833 erstreckt sich durch die Antriebswelle 829 und die Mitte der Spannvorrichtung 822, und ihre Spitze 834 steht aus dem Boden der Spannvorrichtung 822 um ein solches Stück vor, daß die Spitze 834 in ein Röhrchen 840 eintreten kann (das wie in Fig. 8E zu sehen in die Kammer 823 gehoben wurde), ohne nahe an die Trägerperle 841 heranzukommen oder diese zu berühren. Eine Wasch-Magnetpumpe (nicht gezeigt) teilt der Pipette 833 steuerbar Waschwasser-Volumina zu. Die Pipette 833 dreht sich aufgrund einer um die Pipette 833 herum angeordneten Muffe oder Hülse 857 nicht mit der Spannvorrichtung 822. Die Muffe 857 kann sich drehen, während die Pipette 833 in einer nicht-drehenden Mittelposition gehalten wird.

Das zu waschende Röhrchen 840 hat wenigstens einen Vorsprung oder eine Rippe 843 (am besten zu sehen in Fig. 8B und Fig. 8C), die von der inneren Oberfläche 844 des Röhrchens absteht. Vorzugsweise nimmt die Rippe 843 vom oberen Rand 858 an der Eingangsöffnung 845 des Röhrchens 840 nach unten allmählich in Höhe und Breite ab und verschwindet auf der inneren Oberfläche 844, indem sie dem inneren Boden des Röhrchens 840 näherkommt. Die Rippe(n) 843 ist/sind im Randbereich 858 in ihrer Projektion nach innen und in ihren Breitenabmessungen so bemessen, daß es ermöglicht wird, daß die Rippe(n) 843 in Nute(n) 822a der Spannvorrichtung 822 hineingleitet/ten und zwischen zwei aneinander grenzenden Spannvorrichtungszähnen 822e eingeschlossen wird/werden. Die Passgenauigkeit zwischen den Rippen 843 und den Spannvorrichtungsnuten 822a sollte vorzugsweise mit geringem Spiel vorgesehen sein, da eine lose Einpassung Verschleiß

an den Rippen 843 oder den Spannvorrichtungszähnen 822e verursachen kann.

5 In den Darstellungen nach Figuren 8B und 8C beispielsweise sind drei Rippen 843 auf der inneren Oberfläche 844 des Teströhrchens 840 vorgesehen, welche zwischen drei Zahnpaaren der Spannvorrichtung 822 eingeschlossen werden können, um hierdurch zeitweilig die Mittel zu geben, das Röhrchen 840 und die Spannvorrichtung 822 physikalisch und mechanisch miteinander zu verbinden, wenn das Röhrchen 840 ergriffen (hineingehoben) wird in 10 Kammer 823, wie in Fig. 8E gezeigt. Vorzugsweise sind eine gewisse Zahl von Rippen 843, z. B. drei oder mehr, auf der Innenseite 844 des Röhrchens 840 in gleichem Abstand um den inneren Umfang des Röhrchens 840 gebildet und angeordnet. Die Rippen 15 843 besitzen vorzugsweise einen Streckwinkel von etwa  $0,5^{\circ}$ , während die Röhrchenoberfläche 844 einen Streckwinkel von etwa  $2^{\circ}$  besitzt, um das Hängenbleiben des Röhrchens in einem Schüttrichter zu verhindern.

20 Die Anzahl der Rippen 843 ist kleiner gewählt als die Gesamtzahl an Nuten 822a der Spannvorrichtung 822. Daher bleibt wenigstens eine, vorzugsweise mehrere, der Nuten 822a nicht durch Rippen 843 des Röhrchens 840 während des Röhrchendrehens besetzt, und diese bleiben so als Auslaßwege für die Waschflüssigkeiten verfügbar, die aus dem Röhrchen 840 während des 25 Schleuderns innerhalb der Abfallkammer 823 ausgestoßen werden.

Das Röhrchen 840 ist vorzugsweise an seinem unteren Ende mit einer durchgehenden ringförmigen Hülse 847 versehen, die sich 30 nach unten erstreckt und durch die eine Vertiefung 849 in seiner Bodenfläche gebildet wird, die die Handhabung mit Hilfe eines Hebehalters erlaubt, der in größerem Detail weiter unten beschrieben wird. An seinem oberen Ende besitzt das Röhrchen 840 vorzugsweise einen durchgehenden bördelrandförmigen Ansatz 35 846 auf seiner äußeren Seitenwand. Das Röhrchen 840 wird durch die Röhrchenförder-Kettenverbindung 848, wie in Fig. 8A gezeigt, getragen und für die Übereinstimmung der Röhrchenrippen 843 mit den Spannvorrichtungsnuten 822a ausgerichtet, wenn das



Röhrchen 840 in Bezug auf die Hochgeschwindigkeitsschleuderstation 820 nicht eingekuppelt (nicht angehoben) ist.

- Um die Rippen 843 und den durchlaufenden Ansatz 846 integral mit dem Reaktionsröhrchen 840 auszubilden, kann das Reaktionsröhrchen 840 im Spritzgußverfahren aus Styrol-Butadien-Copolymer, z.B. "KR03", im Handel erhältlich von Phillips 66 Co, Bartlesville, OK 74004, hergestellt werden.
- 10 Das Reaktionsröhrchen 840 wird mit Hilfe des Röhrchenhebers 850, wie in Fig. 8A gezeigt, vertikal entlang der Achse z-z angehoben (und zurückgezogen). Der Röhrchenheber 850 umfaßt einen Röhrchenhalter 851, der das Röhrchen 840 während seines Anhebens in die Abfallkammer 823 festhält. Wie in Fig 8H gezeigt, ist der Röhrchenhalter 851 ein hohles Metallrohr 852, das in seiner oberen Hälfte von vier Schlitzten "s" unterteilt wird, die sich vom oberen Ende "t" über etwa die halbe Länge des Rohres 852 nach unten erstrecken. Dies definiert vier 90°-Quadranten am oberen Ende "t" des Rohres 852, und das Rohr ist am oberen Ende "t" nach außen umgebogen oder umgebördelt. Das Rohr 852 ist vorzugsweise aus einer Beryllium-Kupferlegierung, die gute federartige Biegeeigenschaften mit sich bringt. Wie in Fig. 8E zu erkennen, paßt sich das gebördelte obere Ende "t" des Rohres 852 in die Vertiefung 849 des Bodens des Röhrchens 840 ein, so daß die Ständer 847 des Röhrchens 840 über den äußeren gebördelten Umfang am oberen Ende "t" des Rohres 852 gleiten können, wobei die durchlaufende ringförmige Röhrchenhalterhülse 853 entgegengesetzt hierzu über die Außenseiten der Röhrchenständer 847 gleitet. Der Bördelrandbereich "t" des Rohrstücks 852 ist bezogen auf die Ausnehmung 849 in Röhrchen 840 leicht überdimensioniert, um eine positive Rückhaltung zu erzielen. Der Röhrchenheber 850 umfaßt die Lager 854, die die freie Drehbarkeit des Röhrchenhalters 851 relativ zum Transferblock 856 ermöglichen. Der Röhrchenheber 850 umfaßt weiter eine hin- und herbewegbare Welle 855, die in Richtung der z-Achse vertikal bewegbar ist, wobei die Welle 855 mit einem Hebemotor (nicht gezeigt) verbunden ist. Bei Betätigung des Hebemotors wird dieser die Welle 845 vertikal nach oben bewegen, damit der Röhrchenhalter 851 in den Boden von Röhrchen 840 eingreift, wo-

bei dies durch ein Kettenglied eines Röhrchenförderers 848 getragen und ausgerichtet wird, und wird dann fortfahren, das Röhrchen 840 bis auf eine Höhe anzuheben, bei der es in die Abfallkammer 823 eintritt und die Röhrchenrippe(n) 843 gleitend  
 5 in Eingriff mit den Nuten 822a der Spannvorrichtung gelangt/gelangen. An diesem Punkt, wie in Fig. 8E gezeigt, wird das Röhrchen 840 mit der Hochgeschwindigkeitsschleuderstation zum Waschen und Schleudern in Verbindung gebracht. Die Randansätze 846 des Röhrchens 840 bieten einen äußeren Durchmesser,  
 10 der kleiner ist als der Durchmesser der Öffnung 828, die in der Bodenfläche 826 der Abfallkammer 823 gebildet ist.

Wenn das Röhrchen 840 soweit in die Kammer 823 angehoben ist, daß es in mechanische Verbindung mit der Spannvorrichtung 822  
 15 eintritt, indem die Röhrchenrippe(n) 843 und die Spannvorrichtungsnut(en) 822a ineinandergreifen, wird das Röhrchen 840 um seine vertikale Achse z-z gedreht, indem die Spannvorrichtung 822 in Drehung versetzt wird, während das Röhrchen an seinem Boden (847, 849) von dem frei drehbaren Halter 841 getragen  
 20 wird, der sich so dreht, wie durch die Bewegung der Spannvorrichtung vorgegeben. Während der Drehung werden aus dem Röhrchen 840 Flüssigkeiten in den Abfallraum 823 durch die Nuten 822a der Spannvorrichtung 822 ausgetrieben, wobei eine ggf. im Röhrchen 840 gehaltene immunrezeptive Perle 841 zurückgehalten wird. Für die meisten Waschanwendungen liegt die Röhrchen-  
 25 drehgeschwindigkeit im allgemeinen zwischen etwa 3000 bis etwa 10000 Upm.

Wenn die Rotation nachläßt, laufen die ausgestoßenen Abfall-  
 30 flüssigkeiten mittels der Schwerkraft in das untere Becken 826a des Abfallraumes 823 und werden über den Drainageablauf 827 abgezogen und verworfen. Das Waschen kann durch Zugabe von Wasser zu dem Röhrchen 840 während oder gefolgt durch die Zentrifugation erfolgen. Das Waschwasser wird dem Teströhrchen 840 mittels einer Wasch-Magentpumpe (nicht gezeigt) zugegeben, die der  
 35 Pipette 833 bestimmte Volumina an Waschwasser zuführt, wobei die Pipette die Wasservolumina geradewegs nach unten in das Teströhrchen 840 pipettiert. Bei einer bevorzugten Ausführungsweise werden, obwohl man hierauf nicht besonders beschränkt

ist, mehrfach 400 µl-Wasservolumina (z. B. vier) in das Proberöhrchen 840 pipettiert. Nach jede Zugabe wird das Waschwasser fast augenblicklich entfernt, nachdem der inerte Träger 841 mit dem daraufgebundenen Biomaterial durch Hochgeschwindigkeitsrotation des Röhrchens 840 gewaschen wurde.

Nachdem das Waschen und Zentrifugieren für ein bestimmtes Röhrchen 840 abgeschlossen ist, kann das Röhrchen mit dem Röhrchenheber 850 nach unten gelassen werden, indem seine Welle 845 zurückgezogen wird, wobei die Röhrchenrippe(n) 843 wieder aus den Spannvorrichtungsnuten 822a herausgleitet/ten und das Röhrchen schließlich den Abfallraum 823 verläßt. Nach dem Waschen sind das Reaktions- (oder Test-)Röhrchen 840 und der inerte Träger 841 frei von nicht gebundenem markiertem Reagenz, so daß nur gebundenes markiertes Reagenz zur Detektion gelangt.

Nach Abschluß des Waschvorgangs, werden die gewaschenen Röhrchen für die Quantifizierung des interessierenden Analyten zu einer Nachweis- oder Detektionsstation transferriert, die z.B. mit Chemolumineszenztechniken arbeitet, wie sie in US-Patent Nr. 5 316 726 beschrieben sind, das hiermit unter Bezugnahme miteinbezogen wird.

Die Verwendung des Röhrchenwaschsystems 810, wie in Fig. 8E gezeigt, erleichtert den für die Durchführung eines Immunoassays erforderlichen Waschvorgang erheblich und stellt eine deutlich Verbesserung gegenüber der Verwendung einer Absaugvorrichtung im Zusammenhang mit einem automatischen Immunoassayanalysator dar. Insbesondere die Entfernung von Probe und Waschflüssigkeit in der oben beschriebenen Weise erlaubt es, daß der Waschvorgang schnell und einfach durchgeführt werden kann.

Obwohl die Erfindung anhand ihrer bevorzugten Ausführungsbeispiele beschrieben worden ist, wird der Fachmann erkennen, daß die Erfindung auch modifiziert innerhalb des Sinngehalts und Umfangs der beigefügten Ansprüche durchgeführt werden kann.

## Industrielle Anwendbarkeit:

Das analytische Gerät dieser Erfindung liefert durch die Verarbeitung von Proben mit verschiedenen anderen Komponenten des chemischen Systems berichtsfähige Testergebnisse. Dieser Verarbeitungsablauf umfaßt die Steuerung und zeitliche Festlegung verschiedener interner Operationen ebenso wie das Sammeln und Prozessieren von dabei erzeugten Daten, und zwar intern oder durch Zusammenwirken mit einem externen Computersystem, z. B. einem LIS. Das analytische Gerät ist ein integrierter elektromechanischer Apparat, der Proben prozessiert, um Testergebnisse zu produzieren. Es ist zusammengesetzt aus all der mechanischen Hardware, elektronischen Hardware und Software, die erforderlich ist, um die hier beschriebenen Immunoassays durchzuführen. Es ist davon auszugehen, daß mit Hilfe dieses erfindungsgemäßen Gerätes viele verschiedene Konstituenten in der Probe durch Immunoassay getestet werden können, in Abhängigkeit von der Auswahl des Biomaterials, das an den inerten Träger (z.B. eine Perle) in dem Probenröhrchen gebunden ist. Die automatische Auslegung des Geräts erlaubt eine geringeres Maß an Benutzerinterventionen (z. B. können Tests automatisch aufgrund der Computereingaben durchgeführt werden), einschließlich der Möglichkeit, daß Tests angefordert, durchgeführt und aufgrund reflexiver Betrachtung der Testergebnisse ohne Eingreifen des Operateurs wiederholt werden können.

### Zusammenfassung

Ein automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) mit hohem Durchsatz kann große Testvolumina an einer breiten Palette von Analyten durchführen und dafür aus einem Set verschiedenartiger Immunoassays für eine bestimmte Probe die gewünschte auswählen. Ein Untersystem des Analysegeräts (10) ist ein Perlendispenser (203, 203a bis c), der eine einzelne Art einer mit Biomaterial beschichteten Perle lagert und ausgibt, die zu einem ausgewählten Immunoassaytyp für die jeweilige Probe gehört. Ein anderes Untersystem des Analysegeräts (10) ist ein Reagenzienvorratspack (209, 209a bis c), der die Bevorratung und Abnahme eines bestimmten Reagenzes aus einer Vielfalt verschiedener gelagerter Reagenzien in selbstverschließender Weise ermöglicht. Außerdem werden eine Kombination aus einer wiederverwendbaren Probenverdünnungskammer und einem Probenverdünnungssystem (211) sowie eine Hochgeschwindigkeits-Röhrchenwaschstation (214) bereitgestellt, die es erübrigen, daß die Probe oder die Teströhrchen integrale Abfallflüssigkeits-Sammelkammern besitzen.

Fig. 1

Aktz.: PCT/US 97/11245

Anmelder: DPC Cirrus, Inc.

5

Unser Zeichen/Our ref.:

1675-4 PCT/EP-1

Datum:

16.12.1998

10 **Patentansprüche:**

1. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10), gekennzeichnet durch:

15 (i) Mittel (208) zur Aufnahme einer Vielzahl von Probenröhrchen (208a), die eine zu testende flüssige Probe enthalten;

(ii) Mittel (201) zur Bereitstellung einer Vielzahl von Reaktionsröhrchen (840), in denen an den Proben ein Test durchgeführt werden kann;

(iii) Mittel (203) zur Aufnahme einer Vielzahl von Abgabepacks (203a - c) für inerte Träger, von denen jeder einen einzelnen Typ biomaterialbeschichteter inerter Träger vorhält, wobei das Biomaterial in der Lage ist, einen interessierenden Analyten in einer Probe selektiv zu binden, und die Zuteilvorrichtungen oder Dispenser (203a - c) in der Lage sind, die inerten Träger vorzuhalten und individuell in ein Reaktionsröhrchen (840) aus einer Vielzahl verschiedener mit Biomaterial beschichteter Träger, die an Bord des Analysegeräts (10) gelagert sind, zuzuteilen, wobei aus einer Vielzahl verschiedener biomaterialbeschichteter Träger, die an Bord des Analysegeräts (10) gelagert sind, für die Zugabe zu dem Reaktionsröhrchen (840) zur Durchführung eines bestimmten Assays in dem Reaktionsröhrchen (840) ausgewählt werden kann;

(iv) Mittel (209) zur Aufnahme einer Vielzahl von Reagenzienvorratspacks (209a - c), die geeignet sind für die Lagerung von Reagenz und die die Entnahme von Reagenz in selbstversiegelnder Weise erlauben, wodurch aus einer Vielzahl verschiedener Reagenzien, die an Bord des Analysegeräts (210) gelagert sind, für die Zugabe zu dem Reaktionsröhrchen (840) zur Durchführung eines bestimmten Assays in dem Reaktionsröhrchen (840) ausgewählt werden kann;

(v) Mittel (206) zum Probenpipettieren und Mittel (205) zum Pipettieren des Reagenzes in ein einen Träger enthaltendes Reaktionsröhrchen (840) an einer Reaktionsröhrchen-Pipettierstation (204);

(vi) eine Inkubierstation (213) zum Inkubieren der von der Reaktionsröhrchen-Pipettierstation (204) erhaltenen Reaktionsröhrchen (840), die Probe, Reagenz und inerten Träger enthalten;

(vii) eine Waschstation (214) zum Waschen des gebundenen Biomaterials in dem Reaktionsröhrchen (840) nachdem die Reaktionsröhrchen (840) in der Inkubierstation (213) inkubiert worden sind;

(viii) eine Detektionsstation (215) zum quantitativen Nachweis des an das Biomaterial in dem Reaktionsröhrchen (840) gebundenen Analyten, nachdem die Reaktionsröhrchen (840) in der Waschstation (214) gewaschen worden sind, wobei die Detektionsstation (215) für jedes Reaktionsröhrchen (840) ein zur Konzentration des Analyten proportionales Signal erzeugt;

(ix) einen ersten Reaktionsröhrchen-Transportweg (202, 213a, 213b, 215a) mit einem ersten Reaktionsröhrchen-Transportwegbereich (202), der die Reaktionsröhrchen-Bevorratungsmittel (201) und die Mittel (203) zur Bevorratung und Abgabe des inerten Trägers mit der Reaktionsröhrchen-Pipettierstation (204) verbindet, und dann einem zweiten Reaktionsröhrchen-Transportwegbereich (213a), der die Reaktionsröhrchen (840) durch die

Inkubierstation (213) transportiert, dann einen dritten Reaktionsröhrchen-Transportwegbereich (213b), der die Inkubierstation (213) mit der Waschstation (214) verbindet, und dann einen vierten Reaktionsröhrchen-Transportwegbereich (215a), der die  
5 Waschstation (214) mit der Detektionsstation (216) verbindet;

(xi) Mittel (210, 212) zum Identifizieren der Probenröhrchen, der Reagenzienvorratspacks und der Abgabepacks für den inerten Träger an Bord des Analysators;

10

(xii) Steuermittel (12) zur automatischen Steuerung der verschiedenen Komponenten des Analysegeräts (10) in einer aufeinander abgestimmten Weise, die in der Lage sind, Assayauswahlaufträge für eine bestimmte Probe auszuführen, durch Auswahl  
15 und Koordinierung der Zugabe eines bestimmten Reagenzientyps und eines bestimmten Typs von mit Biomaterial beschichtetem inerten Träger zur Durchführung eines bestimmten angeforderten Assays an der Probe in einem Reaktionsröhrchen (840); und

20

(xiii) Mittel (18, 12) zur Bestimmung, Anzeige und/oder Aufzeichnung der Konzentration eines Analyten in einer bestimmten Probe auf Basis des in der Detektionsstation (216) erzeugten und detektierten Signals.

25

2. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Probenröhrchen-Aufnahmemittel (208) von einem drehbaren Probenröhrchenkarussell (207) getragen werden, daß die Reagenzienpack-Aufnahmemittel (209) ein drehbares Reagenzienpack-Karussell sind und daß die Abgabepacks (203a - c) für den inerten Träger auf einem drehbaren Karussell (203)  
30 für die Inertträgerpacks gehalten werden.

30

35

3. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das drehbare Probenröhrchenkarussell (207) und das drehbare Reagenzienpackkarussell (209) einem gemeinsamen Strichcodeleser (210) zugeordnet sind und daß das drehbare Inertträgerpackkarussell (203) einem Strichcodeleser (212) zugeordnet ist, wodurch das Steuermittel (12) in der Lage ist, (i) zu steuern, daß die Inertträger-Abgabepacks (203a - c)



einen inerten Träger des gewünschten Typs in ein Reaktionsröhrchen (840) abgeben, (ii) die Probenröhrchen (208a) steuerbar nachzuverfolgen und fortzubewegen bis zu dem Probenpipettiermittel (206) und die Reagenzienpacks (209a - c) zu den Reagenzienpipettiermitteln (205) und (iii) selektiv Probe, Reagenz und inerten Träger in einem gegebenen Reaktionsröhrchen (840) bei einer Reaktionsröhrchen-Pipettierstation (204) zusammenzuführen.

10 4. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Steuermittel (12) einen Computer umfaßt, der mit einem Mikroprozessor an Bord des Analysegeräts (10) verbunden ist, um die Arbeitsweise des Analysegeräts (10) zu führen, wobei der Computer mit dem Analysegerät (10)  
15 über Datenkommunikationsleitungen (14) verbunden ist.

5. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Computer (12) über Datenkommunikationsleitungen (14) mit (a) einem Anzeigemittel (16), das  
20 visuell Kommandos des Bedienenden und vom Gerät gesammelte Daten anzeigt und (b) einer Tastatur (18), die die Eingabe mit den Testproben verknüpfter Patienteninformationen erlaubt, verbunden ist.

25 6. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektionsstation (216) eine Photomultipliierröhre zur Detektion von Licht umfaßt.

7. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 1,  
30 dadurch gekennzeichnet, daß das Inertträger-Zuführsystem (203, 203a - c) umfaßt:

(1) eine Vielzahl von Perlendispensern (203a-c), die von einem gemeinsamen Perlendispenserkarussell getragen werden, welches sich drehen kann, wobei jeder Dispenser (203a - c, 700)  
35 umfaßt:

(a) eine Bahn (703), die eine Vielzahl von im wesentlichen runden Perlen (720) bevorraten und mittels der Schwerkraft einem unteren Bahnende (710) zuführen kann,

- 5 (b) ein Gehäuse (701), das in abgeschlossener Weise die Bahn (703) beherbergt und umfaßt:

eine Seitenwand (712), die die äußeren Seitenflächen (715) der Bahn (703) einschließt,

10

einen Deckel (713), der ein oberes Bahnende (709) der Bahn (703) und das obere Ende der Seitenwand (712) dichtend einschließt, und

- 15 eine Basis (714), die einen oberen Bereich (714a) und einen unteren Bereich (714b) umfaßt und einen Kolbenraum (707) definiert sowie eine erste Perlenkammer (717), die in dem oberen Bereich (714a) gebildet ist, der mit dem unteren Bahnende (710) in Verbindung steht, wobei die erste Perlenkammer (717) entlang  
20 des Kolbenraums (707) relativ zu einer Perlenausgangsöffnung (708) in dem unteren Bereich (714b) versetzt ist,

- (c) ein Kolben (702), der dichtend in dem Kolbenraum (707) angeordnet ist und sich innerhalb des Kolbenraums (707) horizontal hin- und herbewegen kann, wobei der Kolben (702) ein  
25 Durchgangsloch (702b) besitzt, das eine zweite Perlenkammer definiert, die in Normalposition mit der ersten Perlenkammer (717) an dem unteren Bahnende (710) ausgerichtet ist, und mit einem Kolbenbereich (702a), der gleichzeitig die Ausgangsöffnung (708) mit einem vorgespannten Federmittel (719) blockiert,  
30 das eine normalerweise horizontale Vorspannkraft auf den Kolben (702) aufgibt, wobei, wenn eine entgegengerichtete horizontale Kraft von ausreichender Größe, um die normale Vorspannkraft zu überwinden, aufgegeben wird, der Kolben (702) sich horizontal  
35 bewegen kann, um die zweite Perlenkammer (702b) mit der Ausgangsöffnung (708) auszurichten, wobei die normale horizontale Vorspannkraft der Vorspannfeder (719) in der Lage ist, den Kolben (702) horizontal zu bewegen und dadurch die Ausgangsöffnung

-..6..-.. .....

(708) bei Entfernung der entgegengerichteten Kraft wieder zu verschließen; und

(2) Identifizierungsmittel (212) zur Identifizierung von jeder der der Perlendispenser-Vorrichtungen (203a - c, 700).

8. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Lagern der Reagenzienpacks (209a - c) umfassen:

Eine Vielzahl von Reagenzienbehältern (209a - c, 500), die abnehmbar auf einem gemeinsamen Reagenzienkarussell (209) eingepaßt sind, wobei jeder dieser Reagenzienbehälter (500) aufweist:

ein Gefäß (501) mit einer Vielzahl separater Kompartments (501a - c), die durch Seitenwände (512) und einen Deckel (514) als Deckenfläche definiert sind, wobei jedes Kompartment (501a - c) eine Öffnung (508a - c) in der Deckenfläche besitzt;

eine selbstverschließende Abdeckung (503), die an der Außenseite einer Seitenwand (512) des Gefäßes (501) angebracht ist und die umfaßt:

einen ersten Arm (506), der der oberen Oberfläche des Gefäßes (501) gegenübersteht, wobei der erste Arm (506) eine Vielzahl von Verschlüssen (509a - c) trägt, die durch Öffnungen (515a - c), die sich durch den ersten Arm (506) erstrecken, beabstandet sind, und wobei der erste Arm (506) sich über die obere Oberfläche des Gefäßes (501) hin- und zurückbewegen kann, um das Bedecken und Abdecken der Kompartimentöffnungen (508a - c) durch die Verschlüsse (509a - c) zu ermöglichen,

einen zweiten Arm (513), der der externen Seitenwand (512) des Gefäßes (501) gegenübersteht, wobei der zweite Arm (513) ein unteres Ende (504) besitzt, das an der Seitenwand (512) des Gefäßes (501) angebracht ist, und ein oberes Ende (516) besitzt, das mit dem ersten Arm (506) über ein erstes Gelenk (507) verbunden ist,

Führungen (551a, 551b), die die Hin- und Herbewegung des ersten Arms (506) entlang einer einzigen waagerechten Bewegungslinie halten und

5

wodurch der erste Arm (506) der Abdeckung (503) einer Vorspannung unterworfen wird, die durch den zweiten Arm (511) erzeugt wird, wodurch die mehreren Verschlüsse (509a - c) im Grundzustand die Kompartimentöffnungen (508a - c) bedecken, wobei, wenn eine horizontale externe Kraft entgegengesetzt und in ausreichender Größe, um die normale Vorspannkraft zu überwinden, ausgeübt wird, der erste Arm (506) zu einer horizontalen Verschiebung in der Lage ist, die geeignet ist, die Verschlüsse (509a - c) von den Kompartimentöffnungen (508a - c) abzudecken, und die Öffnungen (515a - c) in dem ersten Arm (506) mit den Kompartimentöffnungen (508a - c) in Übereinstimmung zu bringen, und bei Entfernung der horizontalen äußeren Kraft die normale Vorspannkraft auf den ersten Arm (506) der Abdeckung (503) wirkt und die Kompartimentöffnungen (508a - c) mit den Verschlüssen (509a - c) wieder bedeckt.

9. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Waschstation (214, 810) umfaßt:

25 eine Röhrrchen-Schleuderstation (820) mit

einer rotierbaren Spannvorrichtung (822), wobei die Spannvorrichtung (822) einen Rumpfbereich (822b - d) umfaßt und eine Vielzahl voneinander beabstandeter Zähne (822e), die dazwischenliegenden Nuten (822a) definieren, welche durch den Rumpfbereich (822b - d) laufen, wobei wenigstens eine dieser Nuten (822a) den Durchlaß von Flüssigkeit durch den Rumpfbereich (822b - d) erlaubt und wenigstens eine weitere dieser Nuten (822a) Mittel zur Verfügung stellt, einen Ansatz (843) an einem offenen Ende (845) eines Röhrrchens (840) aufzunehmen und mechanisch festzuhalten,

einen Flüssigkeitsabfallraum (823), der die Spannvorrichtung (822) aufnimmt, wobei der Abfallraum (823) Mittel (826a, 827)

umfaßt, um Flüssigkeit zu sammeln und abzuführen, sowie eine Öffnung (828), die in einem unteren Bereich (826) des Raums (823) definiert ist und eine Größe aufweist, die den Eintritt eines Röhrchens (840) in die Kammer (823) erlaubt,

5

eine Pipette (833) für die Abgabe von Waschwasser in ein Röhrchen (840), wobei die Pipette (833) zentral innerhalb der Spannvorrichtung (822) angeordnet ist und

10 Antriebsmittel (829) zum Drehen der Spannvorrichtung (822).

10. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel (207, 208) zur Aufnahme einer Vielzahl von Probenröhrchen (208a), die eine flüssige zu untersuchende Probe enthalten, zusätzlich Röhrchen aufnehmen, die Verdünnungsmittel enthalten, und daß der Analysator weiterhin eine Probenverdünnungsstation (211, 610) umfaßt, die aufweist: (a) eine röhrchenförmige Verdünnungsmittelaufnahme (625), die über den Probenpipettierer (206) Probe und Verdünnungsmittel aufnehmen kann und (b) Mittel (622) an Bord des Analysegeräts (10), um die röhrchenförmige Verdünnungskammer (625) genügend zu drehen, damit sich eine homogene Mischung bildet, wobei die Probenpipettiermittel (206) in der Lage sind, Portionen dieser Mischung zur Reaktionspipettierstation (204) zu überführen und die Verdünnungskammer-Drehmittel (622) in der Lage sind, die röhrchenförmige Verdünnungsaufnahme (625) mit hoher Geschwindigkeit zu drehen, um überschüssige gemischte Flüssigkeit zu eliminieren und (c) Mittel (620, 621, 613) an Bord des Analysators zum Auffangen der während der Hochgeschwindigkeitsrotation ausgestoßenen Flüssigkeitsmischung.

11. Automatisches Immunoassay-Analysegerät (10) nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Probenverdünnungssystem (211, 610) in Kombination umfaßt:

eine der Verdünnungskammer zugeordnete Abfallkammer (611), die definiert ist durch (a) einen Kammerkörper (615) mit inneren Seitenwänden (620) und einem Boden (621), der einen Raum

(611) festlegt, wobei der Boden (621) einen Drainageablauf (636) und einen zentral angeordneten Durchlaß (619) umfaßt und (b) einen Verdünnungsaufnahmedeckel (630) mit einer Mittelbohrung (614), wobei der Deckel (613) der Verdünnungsaufnahme abnehmbar auf dem Körper (615) der Verdünnungsaufnahme eingepaßt ist, um den Raum (611) zu bedecken;

eine Verdünnungsaufnahme (625), die umfaßt:

10 einen langgestreckten hohlen Zylinder (625') mit Innenwänden (625''), einem oberen Ende (632) und einem geschlossenen unteren Ende (633), wobei das obere Ende (632) eine Öffnung (631) besitzt und das untere Ende (633) eine Vielzahl von nach innen-gerichteten vorstehenden Rippen (635) besitzt, die integral mit  
15 den Röhrcheninnenwänden (625'') ausgebildet sind;

eine Verdünnungsaufnahme-Schleudereinrichtung, die umfaßt:

eine Halterung (622') zum Aufnehmen bzw. Tragen der Verdünnungsaufnahme (625),  
20

einen Antrieb (628, 629), der in der Lage ist, die Drehung des Halters (622') und der Verdünnungsaufnahme (625) zu bewirken.  
25

12. Eine Perlenzuteilvorrichtung, verwendbar für die Ausgabe mit Biomaterial beschichteter Perlen aus inertem Träger, gekennzeichnet durch:

30 (1) einen oder mehrere Perlendispenser (700), wobei jeder Dispenser (700) umfaßt:

(a) eine Bahn (703), die eine Vielzahl von im wesentlichen runden Perlen (720) vorhalten und mittels der Schwerkraft an  
35 ein unteres Bahnende (710) zuführen kann,

(b) ein Gehäuse (701), das dichtschießend die Bahn (703) aufnimmt und aufweist:

• eine Seitenwand (712), die die äußeren Seitenflächen (715) der Bahn (703) umschließt,

5 einen Deckel (713), der ein oberes Bahnende (709) der Bahn (703) und das obere Ende der Seitenwand (712) dichtend umfaßt und

10 eine Basis (714), die einen oberen Abschnitt (714a) und einen unteren Abschnitt (714b) umfaßt, die einen Kolbenraum (707) definieren und eine erste Perlenkammer (717), die in dem oberen Bereich (714a) festgelegt ist und in Verbindung mit dem unteren Bahnende (710) steht, wobei die erste Perlenkammer (717) entlang des Kolbenraumes (707) relativ zu einer Perlenausgangsöffnung (708) in dem unteren Abschnitt (714b) versetzt ist,

15

(c) ein Kolben (702), der dichtend in den Kolbenraum (707) eingepaßt ist und eine horizontale Hin- und Herbewegung innerhalb des Kolbenraumes (707) durchführen kann, wobei der Kolben (702) eine Durchgangsöffnung (702b) besitzt, die eine zweite Perlenkammer definiert, die im Normalzustand mit der ersten Perlenkammer (717) an dem unteren Bahnende (710) ausgerichtet ist, und mit einem Kolbenbereich (702a), der gleichzeitig die Ausgangsöffnungen (708) mit Hilfe einer Vorspannfeder (719) blockiert, indem eine normale horizontale Vorspannkraft auf den Kolben (702) aufgegeben wird, wodurch bei Ausübung einer horizontalen Kraft entgegengesetzt und in angemessener Stärke, um die normale Vorspannkraft zu überwinden, der Kolben (702) sich horizontal bewegen kann, um dabei die zweite Perlenkammer (702b) mit der Ausgangsöffnung (708) in Ausrichtung zu bringen, wobei die normale horizontale Vorspannkraft der Vorspannfeder (719) den Kolben (702) horizontal bewegen kann, um dadurch ein erneutes Blockieren der Ausgangsöffnung (708) bei Wegnehmen der entgegenwirkenden Kraft zu bewirken; und

35 (2) Identifizierungsmittel (212) zur Identifizierung jeder der Perlendispenser (203a - c, 700).

13. Selbstverschließender Reagenzienbehälter (500), gekennzeichnet durch: ein Gefäß (501) mit einer Vielzahl separater

Kompartments (501a - c), definiert durch Seitenwände (512) und einen Deckel (514) als obere Deckenfläche, wobei jedes Kompartiment (501a - c) eine Öffnung (508a - c) in der oberen Deckenfläche hat;

5

ein selbstverschließendes Abdeckmittel (503), das an das Äußere der Seitenwand (512) des Gefäßes (501) angebracht ist und umfaßt:

10 einen ersten Arm (506), der der oberen Oberfläche des Gefäßes (501) gegenübersteht, wobei der erste Arm (506) eine Vielzahl von Verschlüssen (509a - c) trägt, die durch Öffnungen (515a - c), die sich durch den ersten Arm (506) erstrecken voneinander beabstandet sind, und wobei der erste Arm (506) sich über der  
15 oberen Oberfläche des Gefäßes (501) hin- und herbewegen kann, um das Be- und Abdecken der Kompartimentöffnungen (508a - c) durch die Verschlüsse (509a - c) zu ermöglichen,

einen zweiten Arm (513), der der äußeren Seitenwand (512) des  
20 Gefäßes (501) gegenübersteht, wobei der zweite Arm (513) ein unteres Ende (504) besitzt, das an der Seitenwand (512) des Gefäßes (501) angebracht ist, und ein oberes Ende (516) besitzt, das mit dem ersten Arm (506) über ein erstes Gelenk (507) verbunden ist,

25

Führungen (551a, 551b), die das Hin- und Herverschieben des ersten Arms (506) entlang einer einzigen horizontalen Bewegungsrichtung halten und

30 wodurch der erste Arm (506) der Abdeckung (503) einer normalen Vorspannkraft unterworfen wird, die durch den zweiten Arm (511) erzeugt wird, wodurch die Vielzahl von Verschlüssen (509a - c) in Normalstellung die Kompartimentöffnungen (508a - c) be-  
35 decken, und wobei, wenn eine horizontale externe entgegengesetzte und in der Größe ausreichende Kraft, um die normale Vorspannkraft des ersten Arms (506) zu überwinden, angelegt wird, der Arm in der Lage ist, sich in der Weise horizontal zu verschieben, daß die normale Vorspannkraft auf den ersten Arm (506) der Abdeckung (503) wirkt und dadurch die Kompartimentöff-



nungen (508a - c) mit den Verschlüssen (509a - c) wieder bedeckt.

14. Eine Röhrchenwaschstation (810), gekennzeichnet durch:

5

eine Röhrchen-Schleuderstation (820) mit

10 einer drehbaren Spannvorrichtung (822), wobei die Spannvorrichtung (822) einen Rumpfbereich (822b - d) umfaßt, sowie einer Vielzahl voneinander beabstandeter Zähne (822e), die dazwischenliegende Nuten (822a), die durch den Rumpfbereich (822b - d) verlaufen, definieren, wobei wenigstens eine der Nuten (822a) den Durchlaß von Flüssigkeit durch den Rumpfbereich (822b - d) erlaubt und wenigstens eine weitere andere der Nuten  
15 (822a) Mittel bereitstellt, die einen Vorsprung (843) an einem offenen Ende (845) eines Röhrchens (840) aufnehmen und mechanisch halten,

20 eine Flüssigkeitsabfallkammer (823), die die Spannvorrichtung (822) aufnimmt, wobei die Abfallkammer (823) Mittel (826a, 827) umfaßt, Flüssigkeit zu sammeln und ablaufen zu lassen, sowie eine Öffnung (828), die in einem unteren Teil (826) der Kammer (823) definiert ist und die eine solche Größe besitzt, daß der Eintritt eines Röhrchens (840) in die Kammer (823) ermöglicht  
25 wird,

eine Pipette (833) zur Abgabe von Waschwasser in ein Röhrchen (840), wobei die Pipette (833) zentral innerhalb der Spannvorrichtung (822) angeordnet ist und  
30

einen Antrieb (829) zum Drehen der Spannvorrichtung (822).

15. Probenverdünnungsstation (610), gekennzeichnet durch: einen Verdünnungskammer-Abfallraum (611), definiert durch (a) einen  
35 Körper (615) mit inneren Seitenwänden (620) und einem Boden (621), der einen Raum (611) festlegt, wobei der Boden (621) einen Drainageablauf (636) und eine zentral angeordnete Öffnung (619) umfaßt und (b) einen Verdünnungskammerdeckel (613) mit einem zentralen Durchlaß (614), wobei der Deckel (613) der Ver-

dünnungskammer abnehmbar auf dem Körper der Verdünnungskammer (615) eingepaßt ist und den Raum (611) bedeckt;

eine Verdünnungskammer (625), die umfaßt:

5

einen langgestreckten hohlen Zylinder (625') mit Innenwänden (625''), einem oberen Ende (632) und einem geschlossenen unteren Ende (633), wobei das obere Ende (632) eine Öffnung (631) besitzt und das untere Ende (633) eine Vielzahl von nach innen gerichteten vorstehenden Rippen (635) aufweist, die integral mit den Röhrcheninnenwänden (625'') ausgebildet sind;

10

eine Verdünnungskammer-Schleudereinrichtung, die umfaßt:

15

einen Halter (622') für die gleichzeitige Aufnahme und Abstützung der Verdünnungskammer (625),

einen Antrieb (628, 629), der die Rotation des Halters (622) und der Verdünnungskammer (625) bewirken kann.

16. Einen Verdünnungskammer-Einsatz (625), der geeignet ist für die Verdünnung flüssiger Proben, gekennzeichnet durch:

20

eine langgestreckten hohlen Zylinder (625') mit Röhrcheninnenwänden (625''), einem oberen Ende (632) und einem geschlossenen unteren Ende (633), wobei das obere Ende (632) eine Öffnung (631) besitzt und das untere Ende (633) eine Vielzahl von nach innengerichteten vorstehenden Rippen (635) besitzt, die integral mit den inneren Röhrchenwänden (625'') ausgebildet sind,

25

ein festes spitz auslaufendes distales Ende (634), das sich axial von dem unteren Ende des Röhrchens (633) erstreckt, und

30

einen Spritzschutzrand (637), der sich seitlich nach außen von dem oberen Ende (632) des Zylinders (625'') erstreckt und integral mit diesem ausgebildet ist.

35

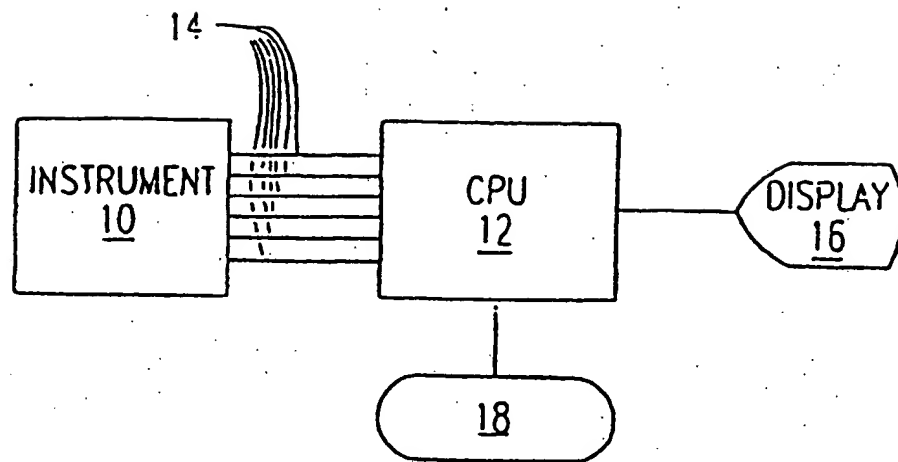


FIG. 1

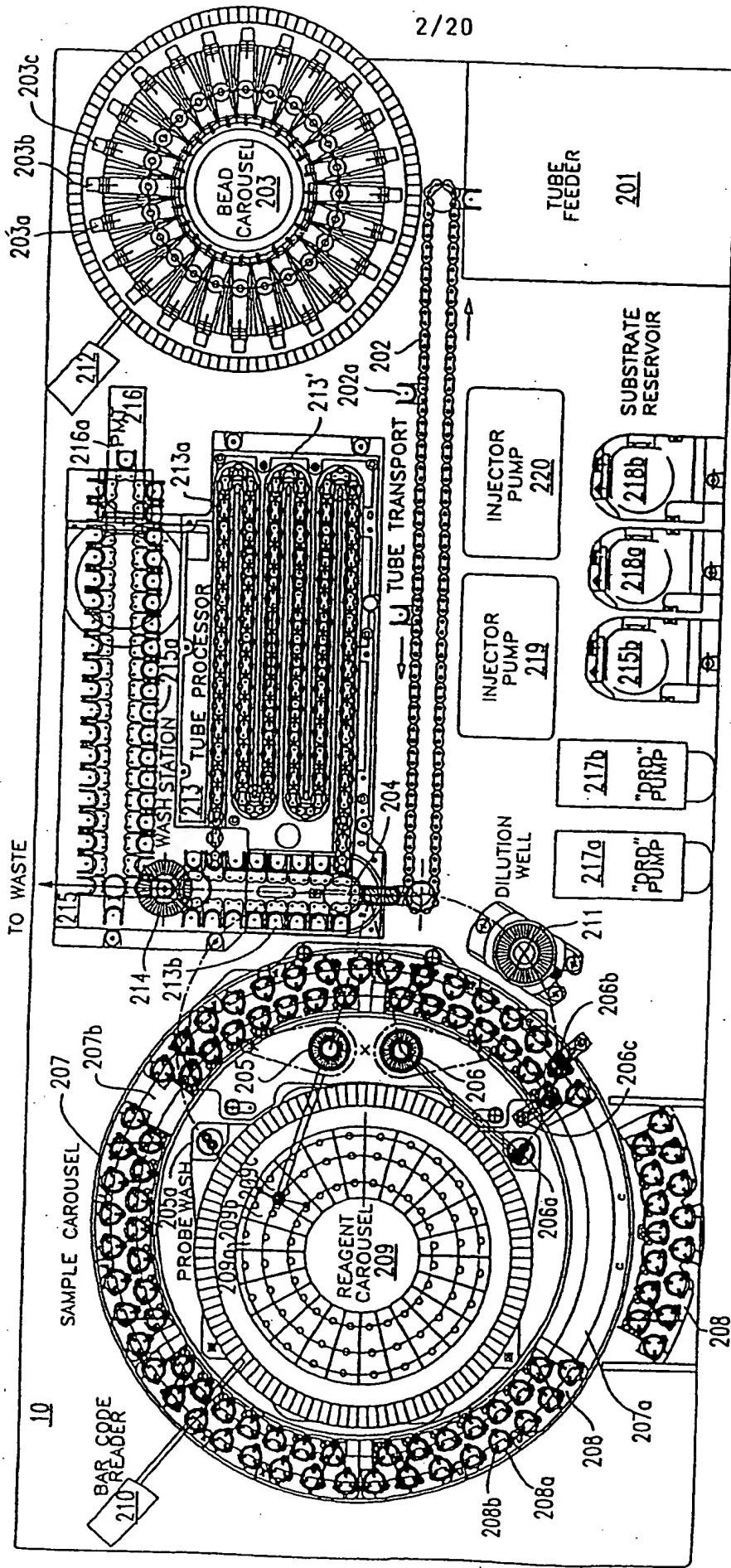


FIG. 2A

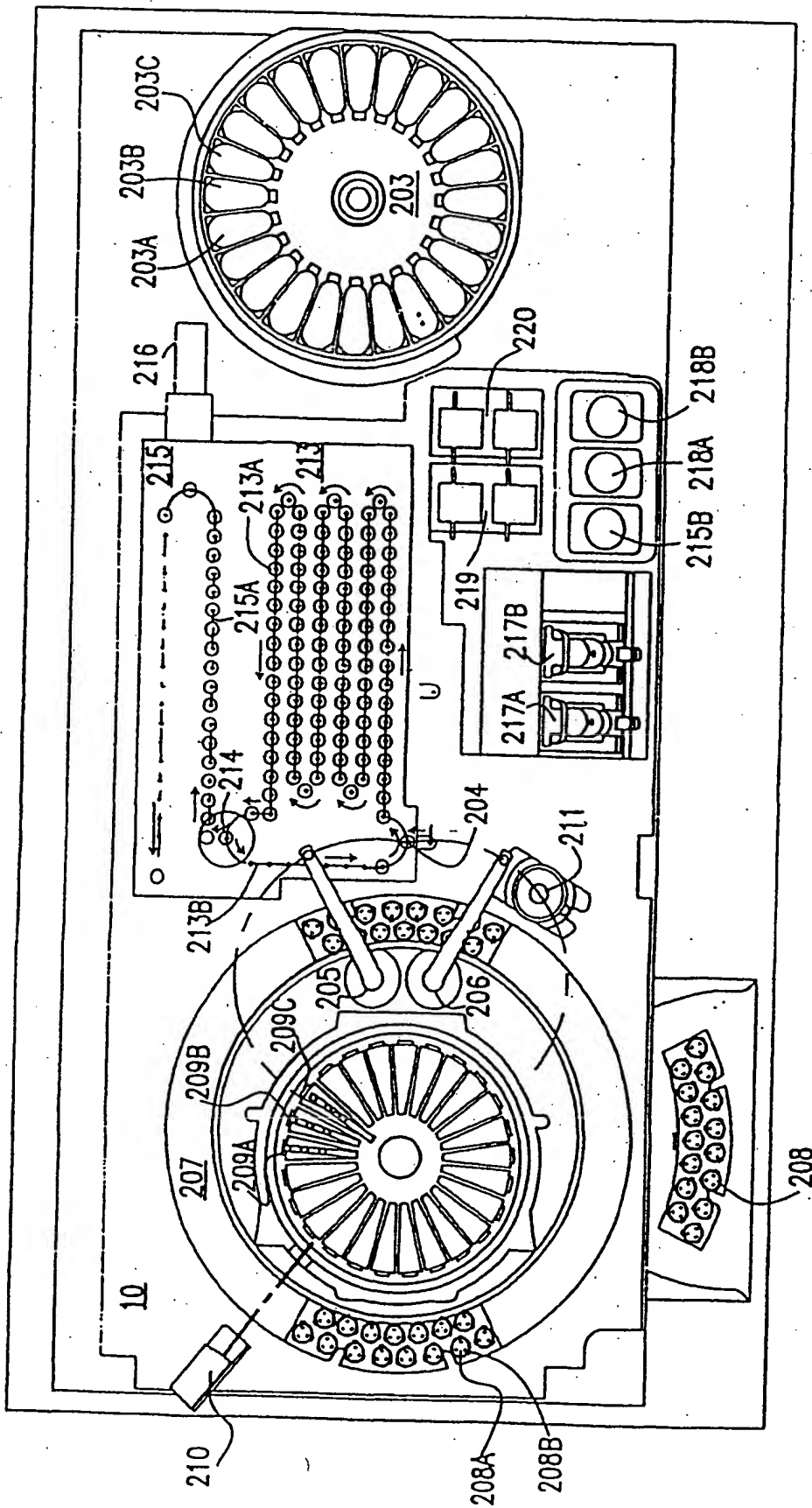


FIG. 2B

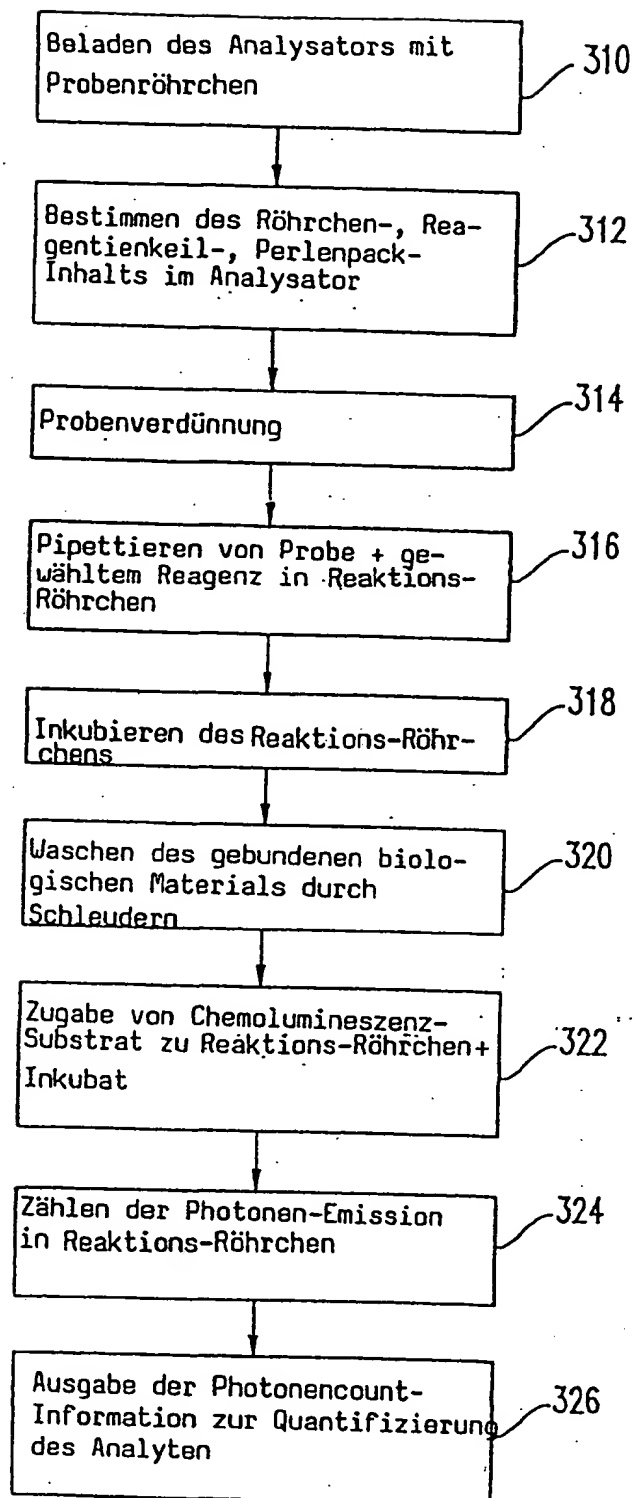


FIG.3

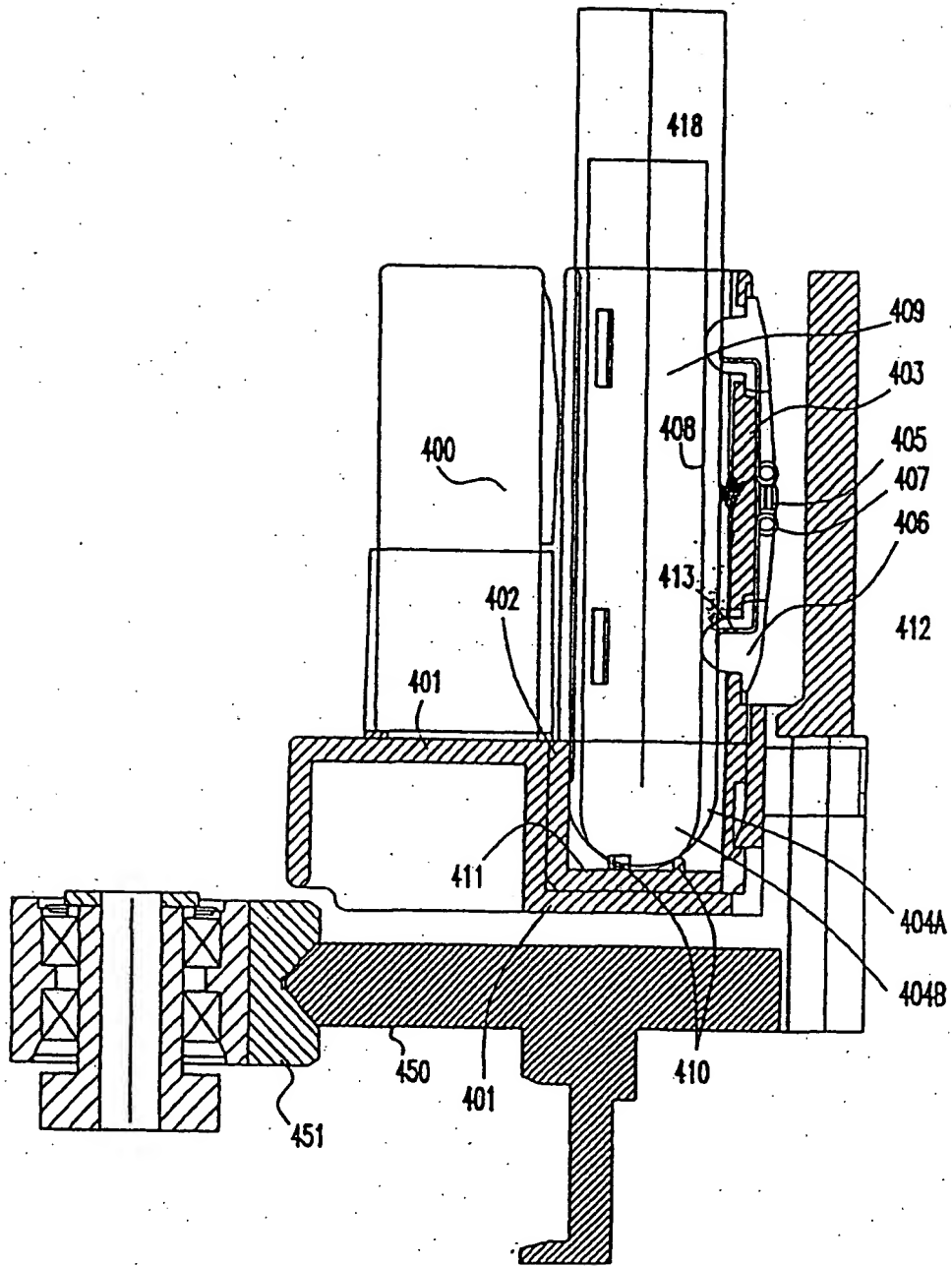


FIG. 4A

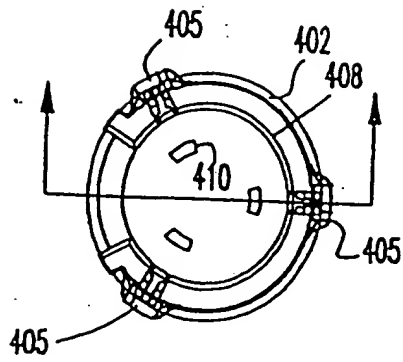


FIG. 4C

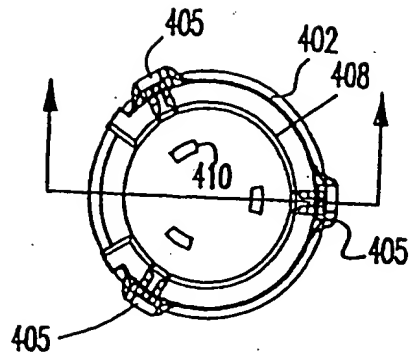


FIG. 4E

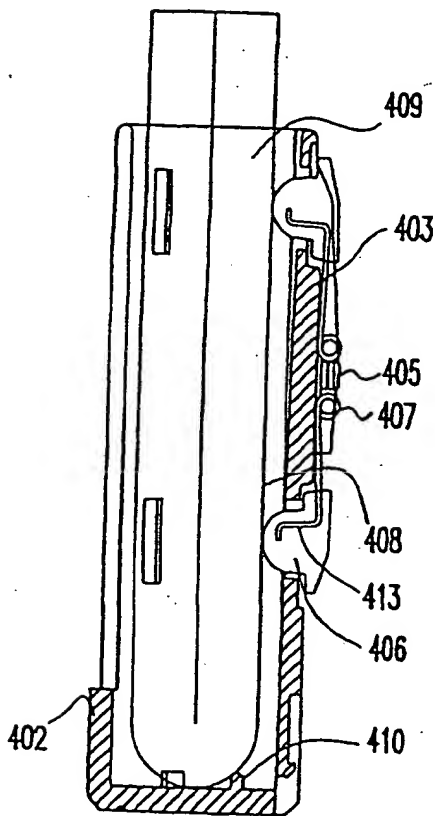


FIG. 4B

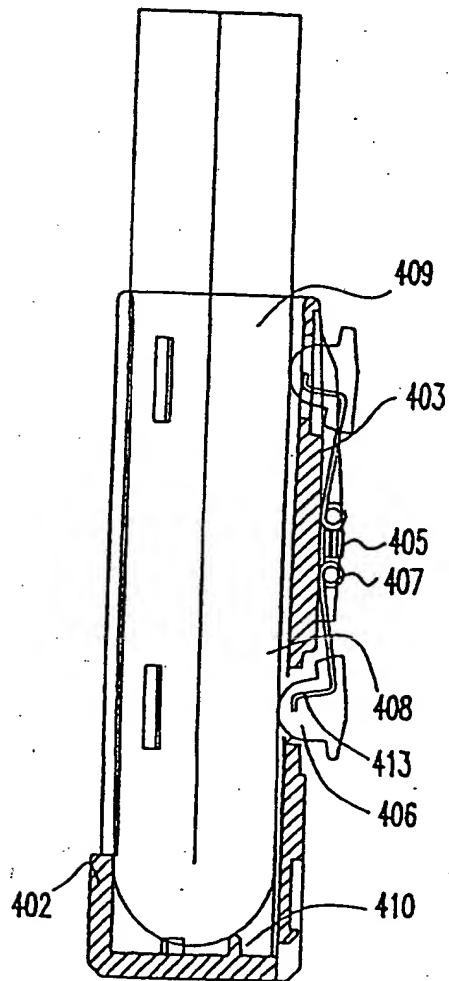


FIG. 4D



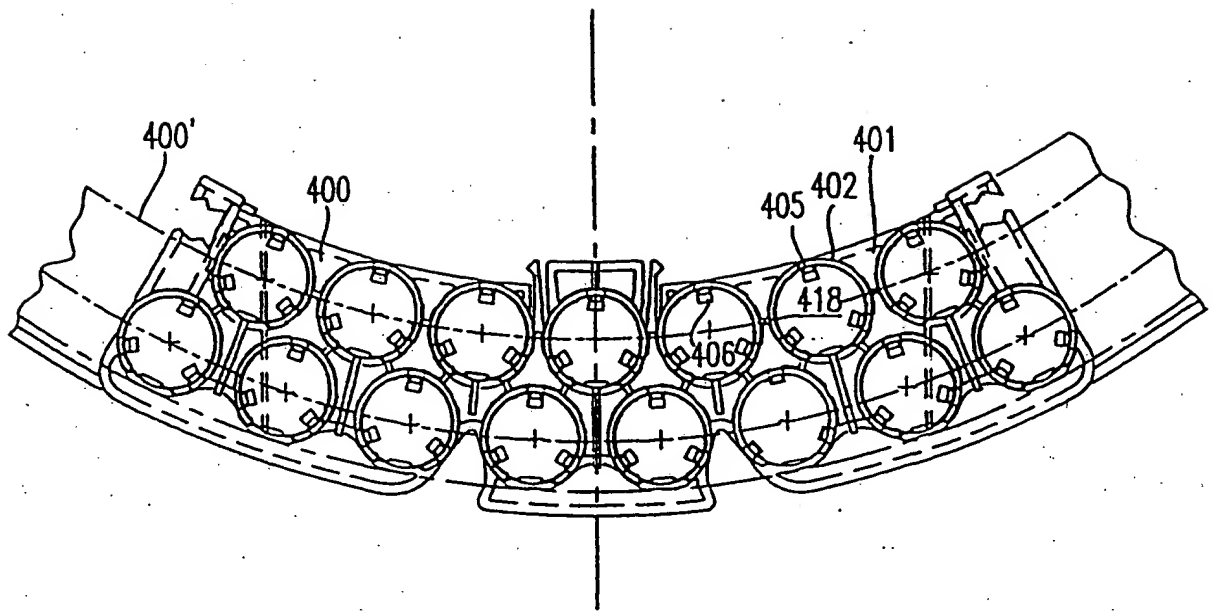


FIG. 4F

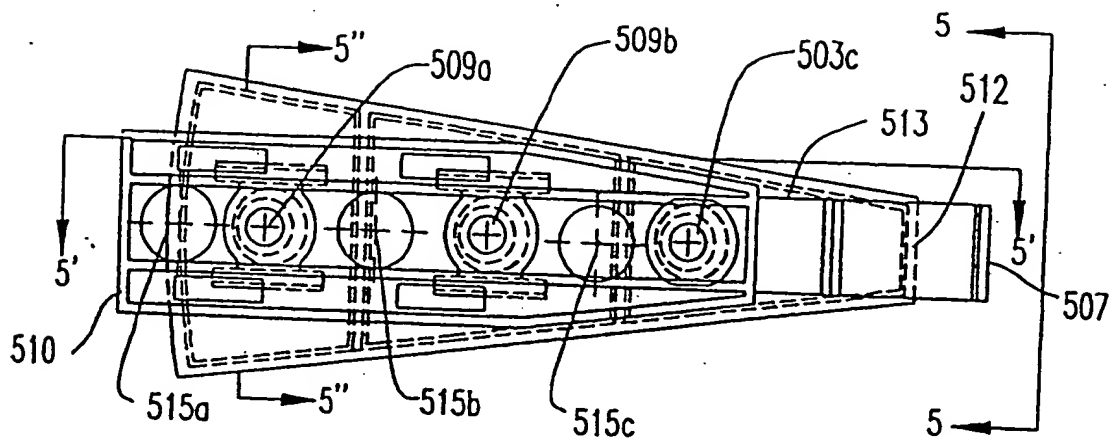


FIG. 5B

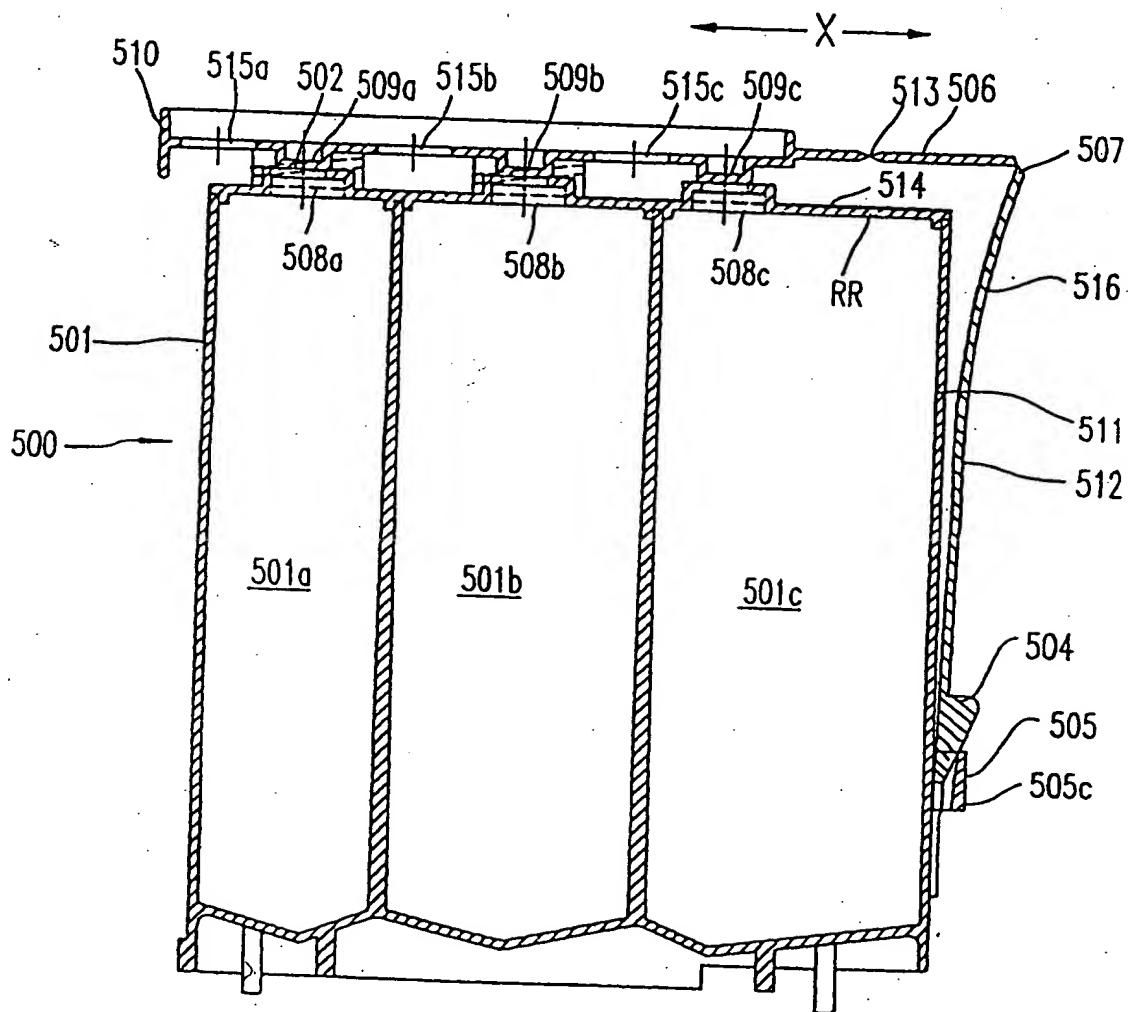


FIG. 5A

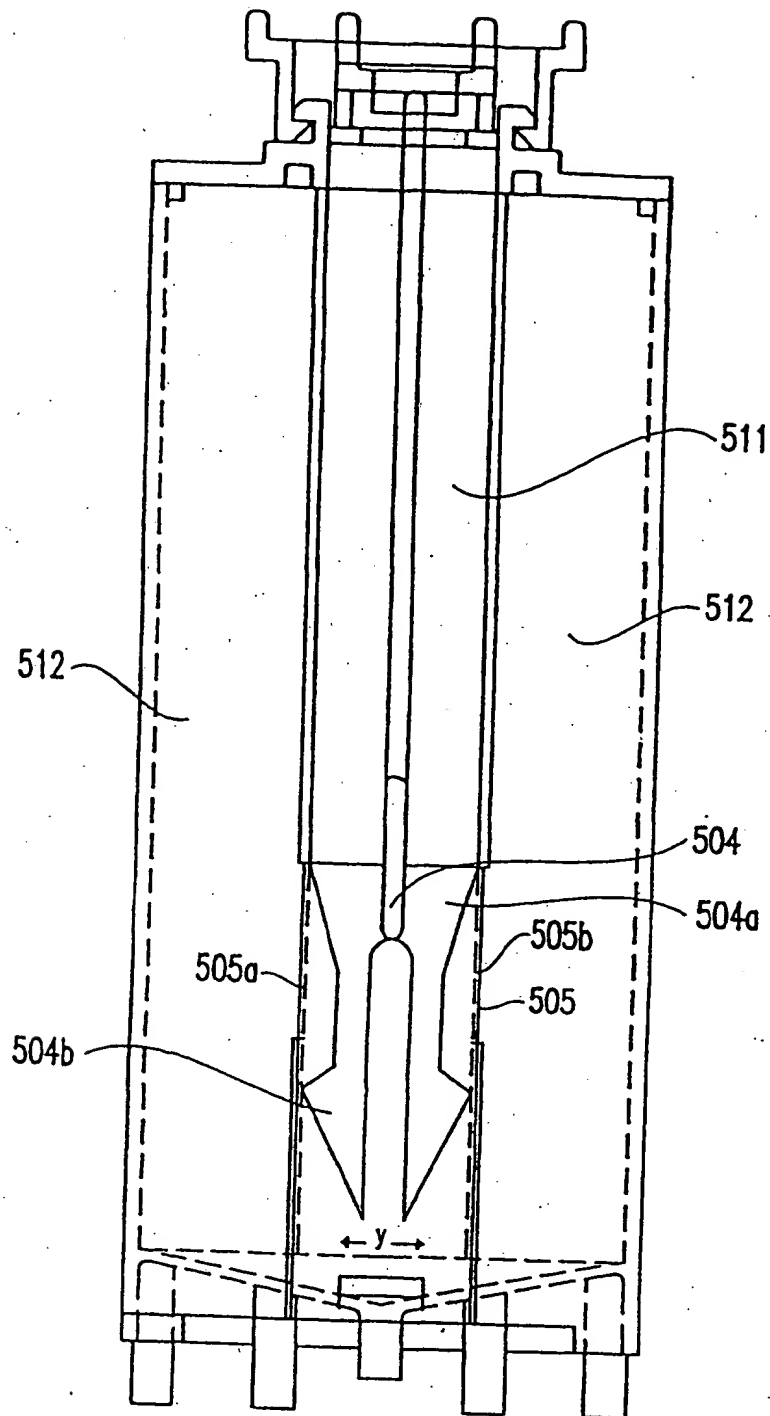


FIG. 5C

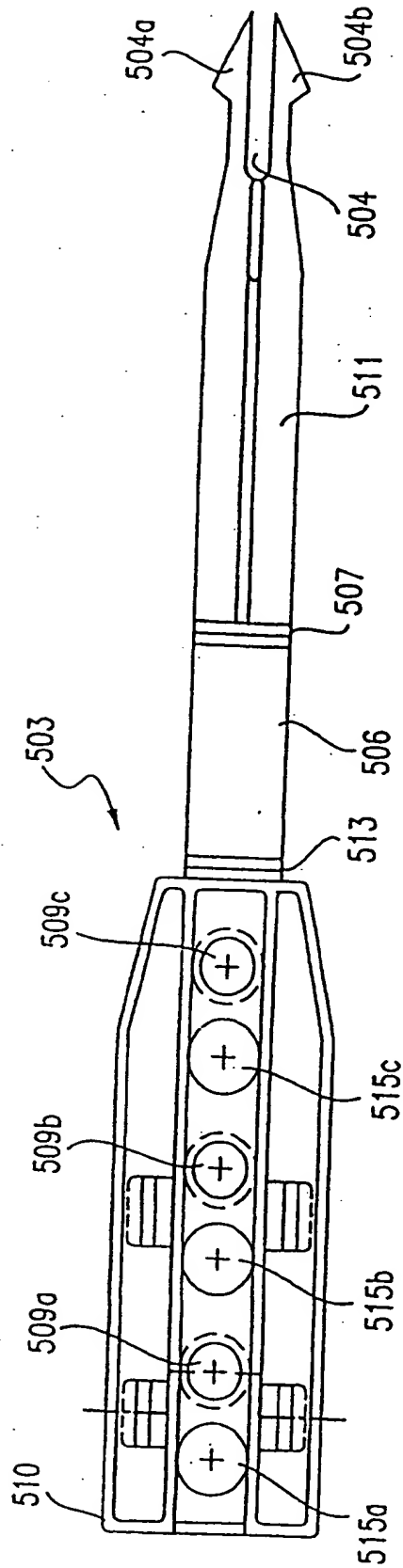


FIG. 5D



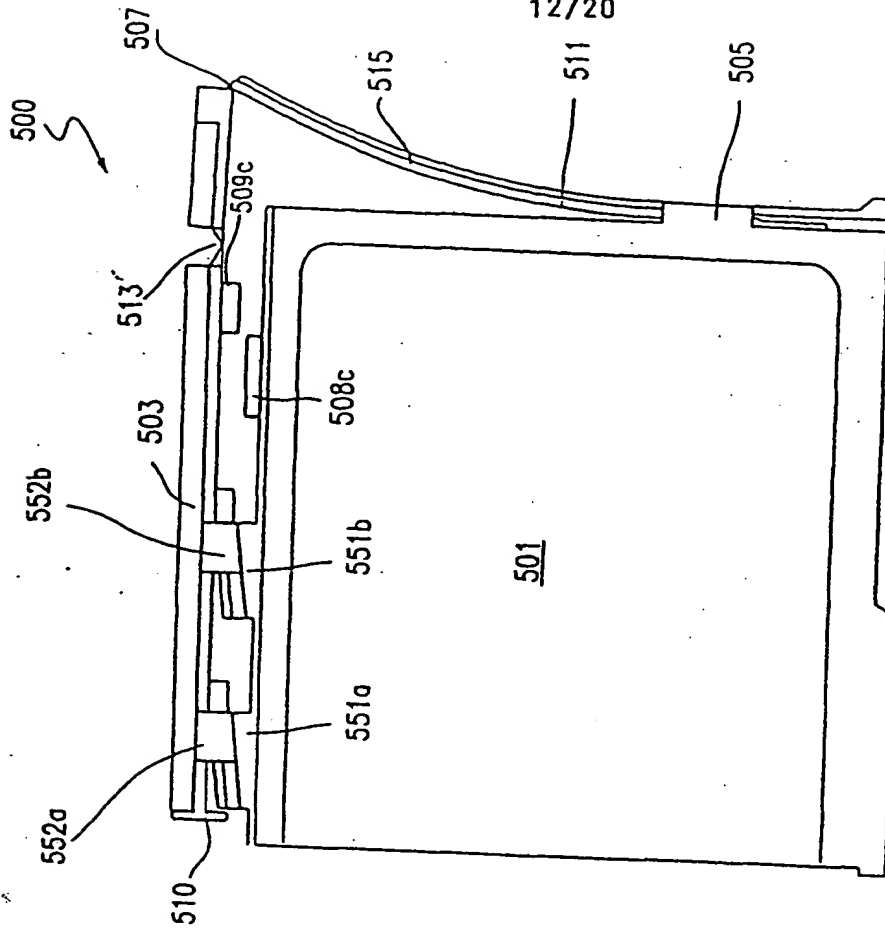


FIG. 5G

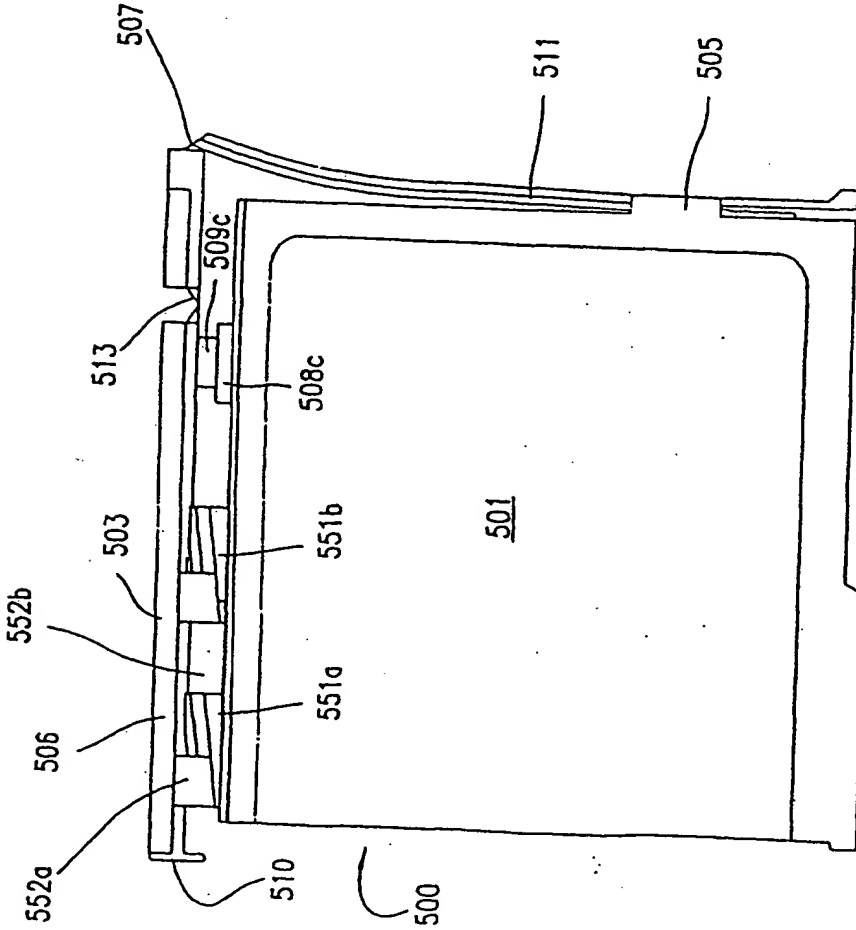


FIG. 5H

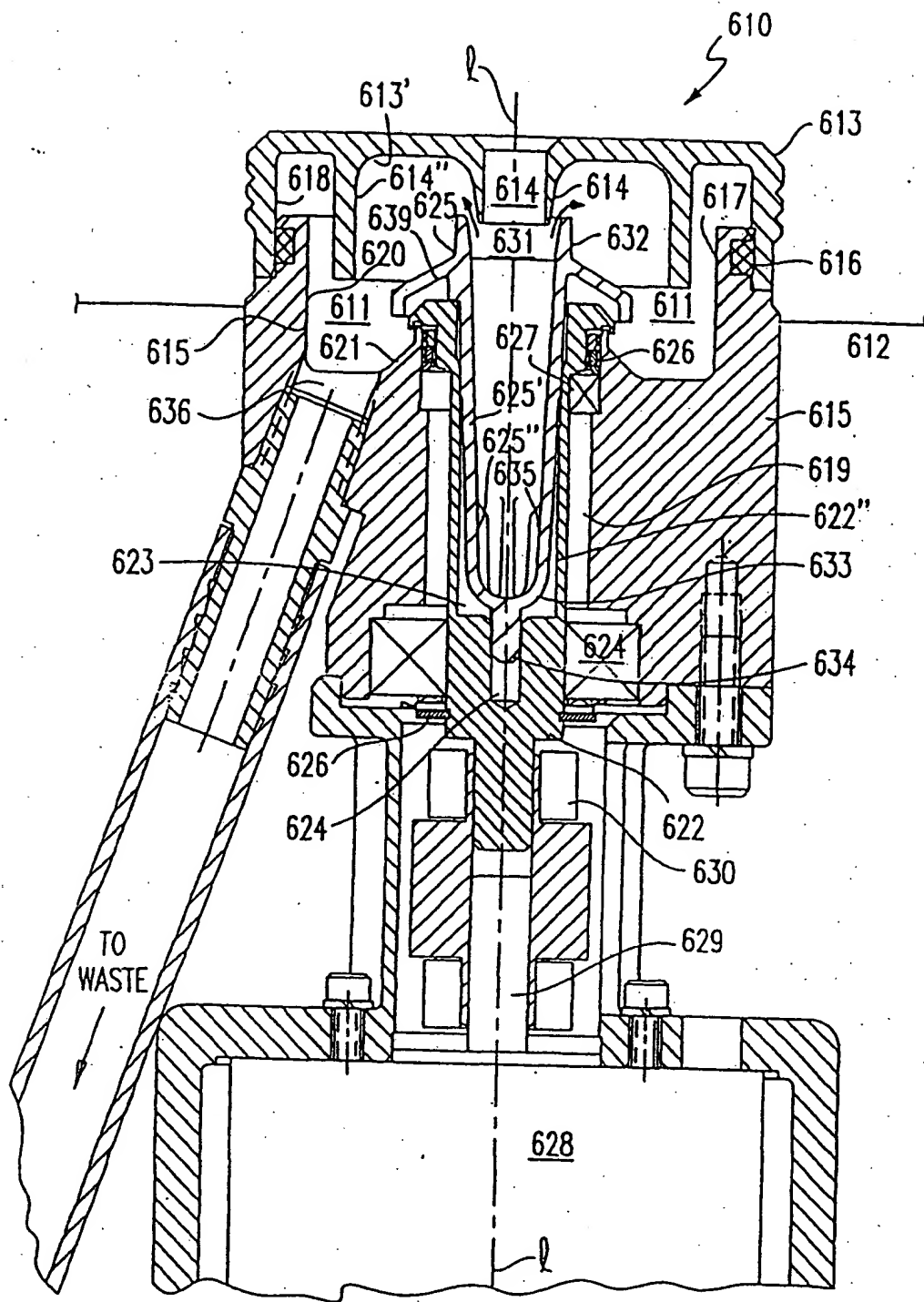


FIG. 6

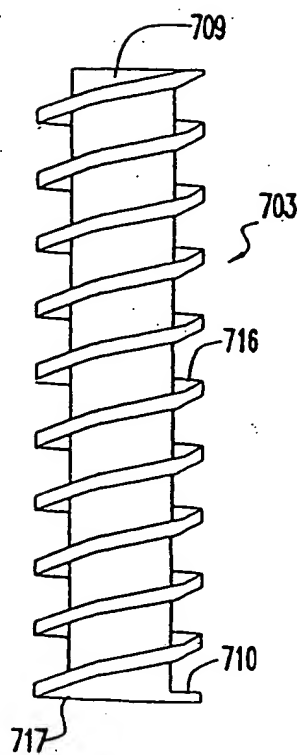


FIG. 7C

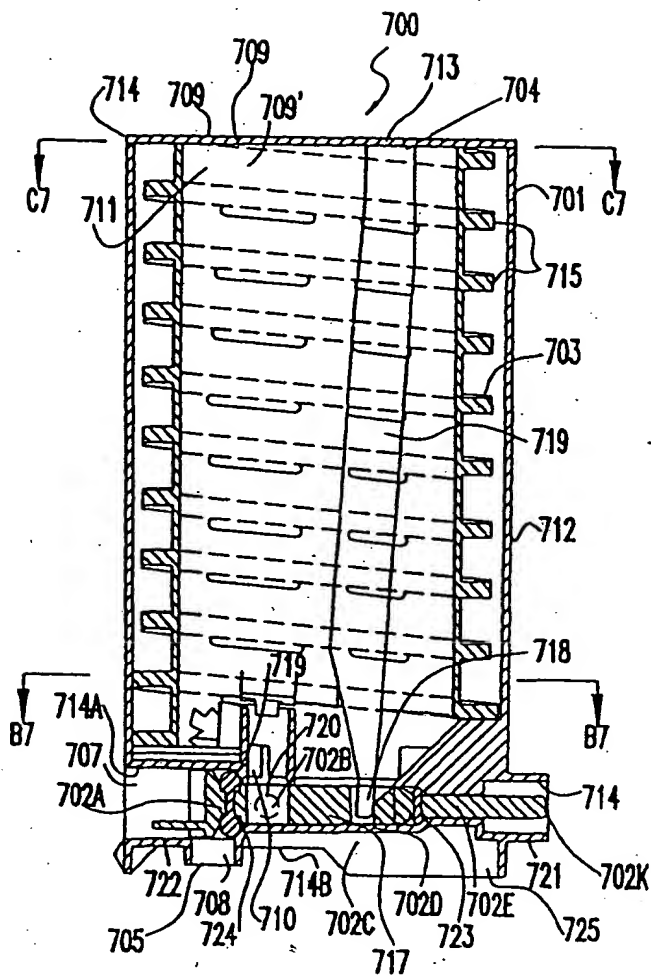


FIG. 7A

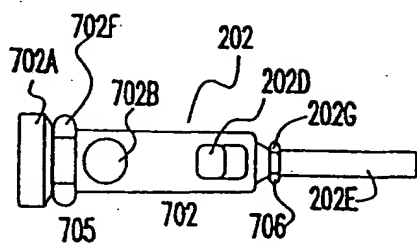


FIG. 7D

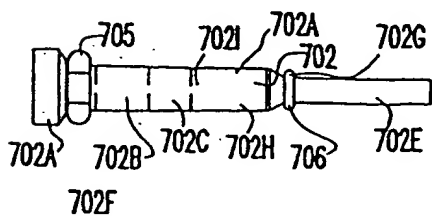


FIG. 7E

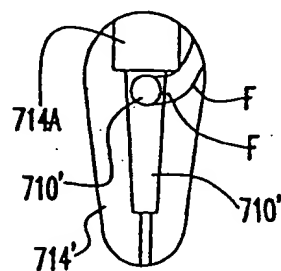


FIG. 7B



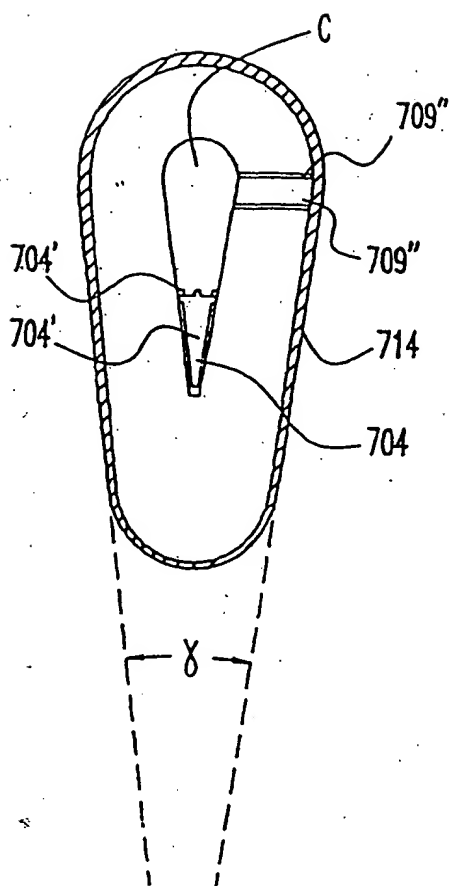


FIG. 7F

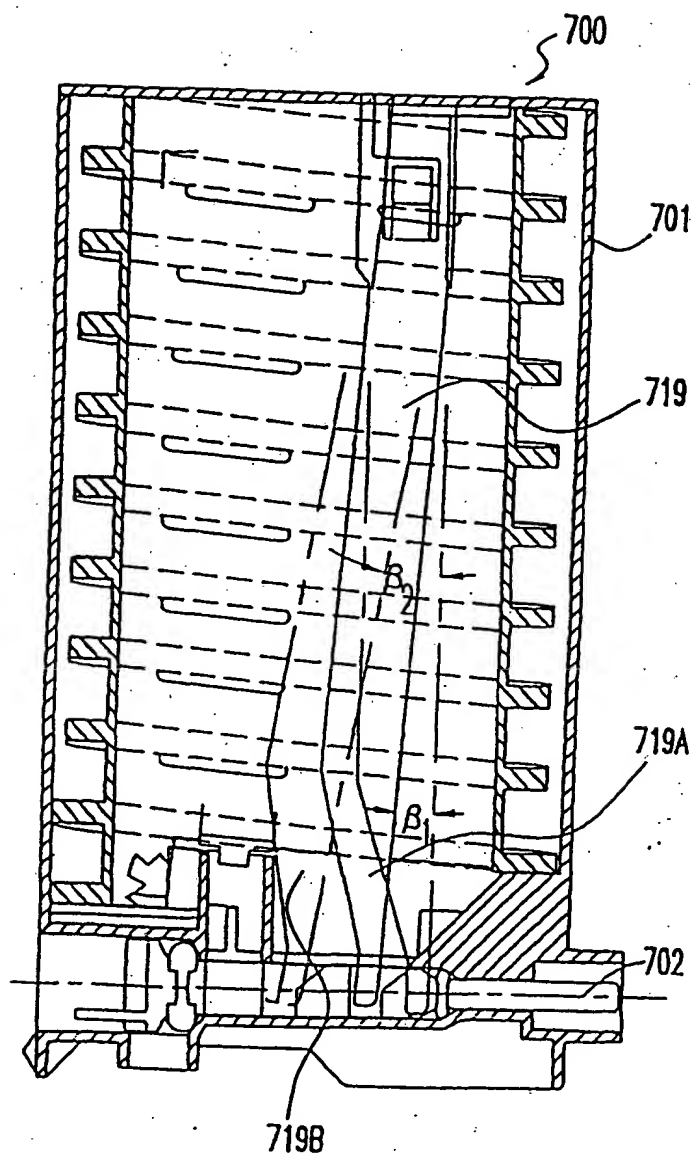


FIG. 7G

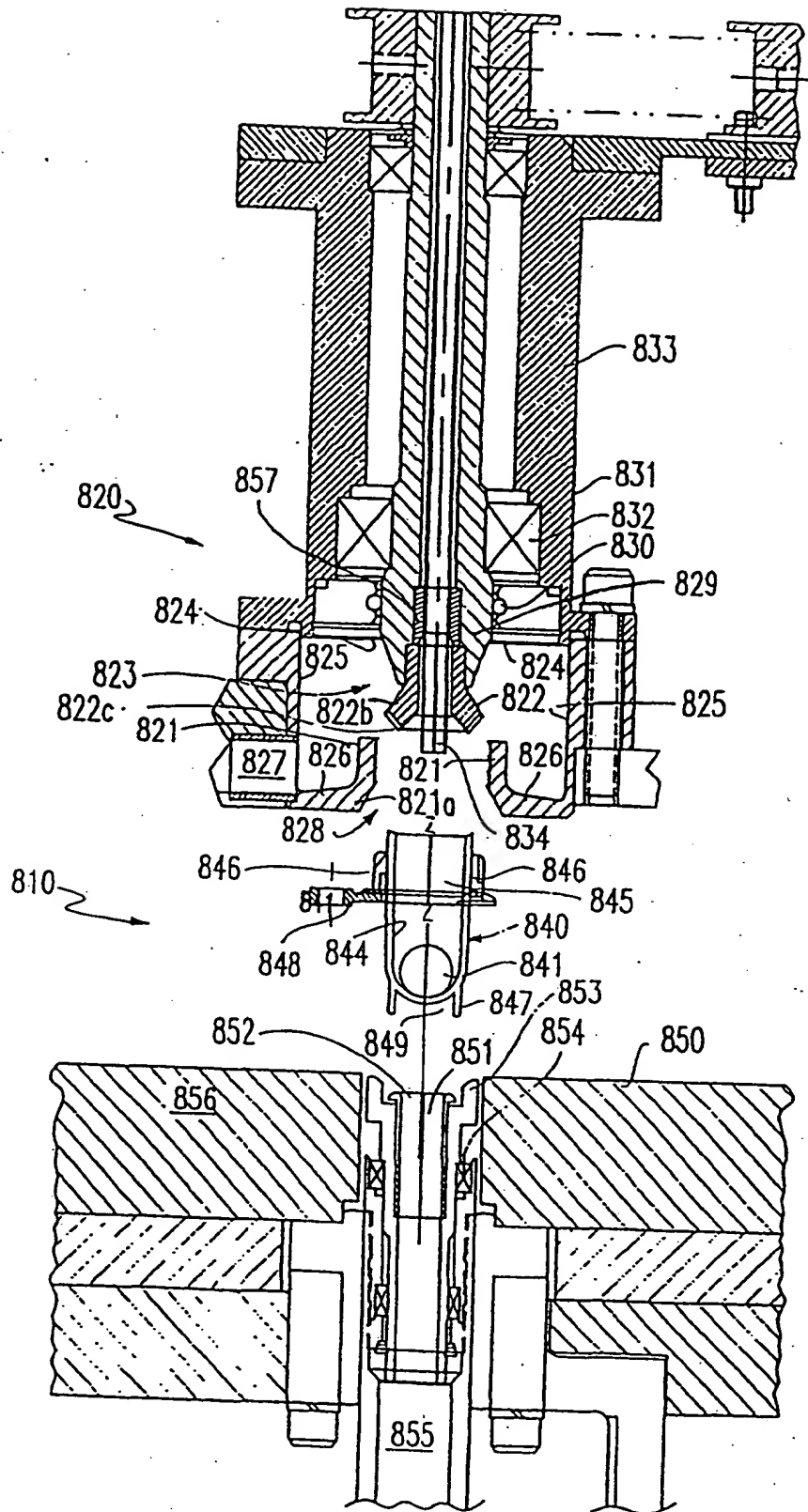


FIG. 8A

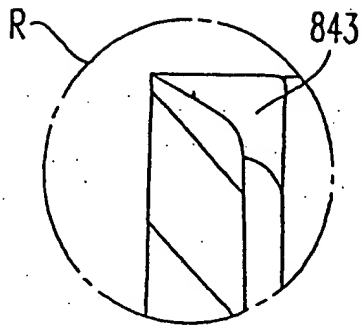


FIG. 8D

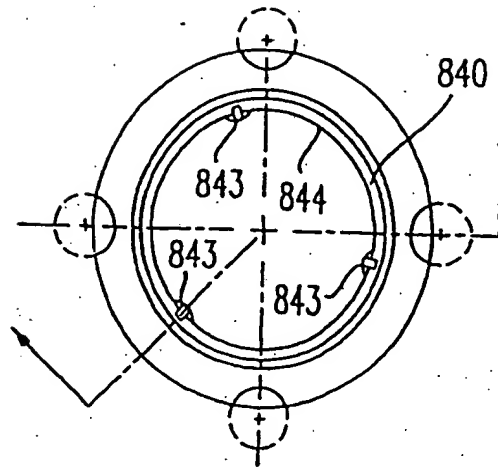


FIG. 8C

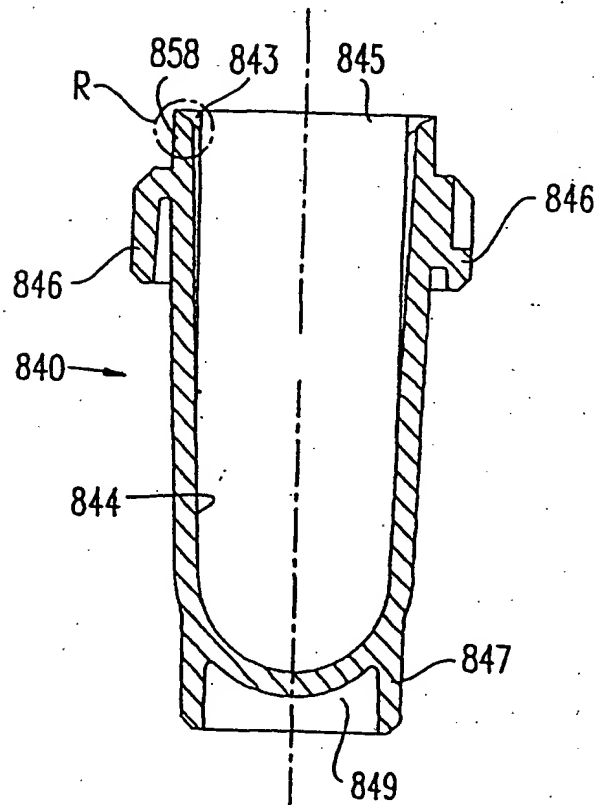


FIG. 8B

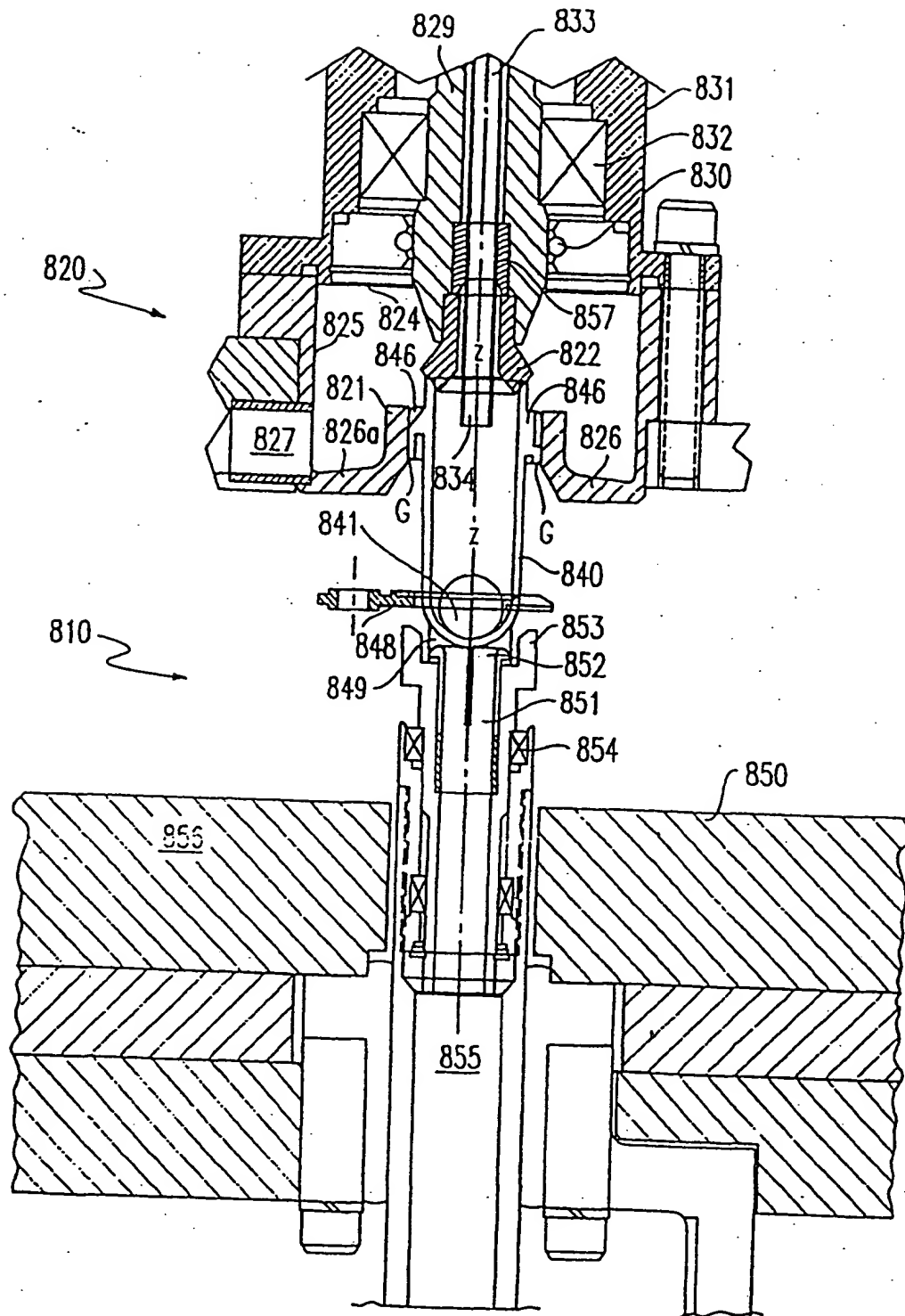


FIG. 8E

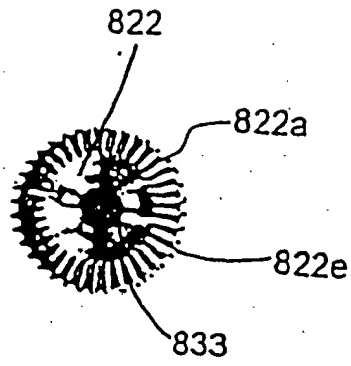


FIG. 8F

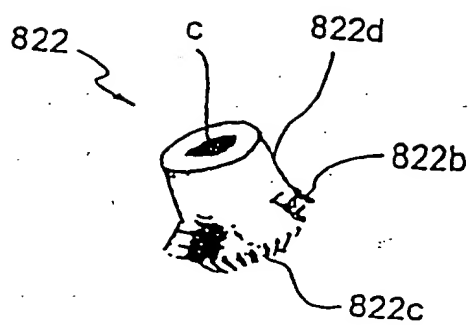


FIG. 8G

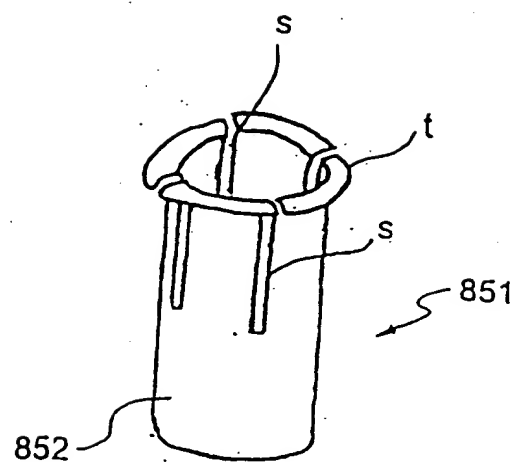


FIG. 8H